

Crystal Engineering molekularer Festkörper

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

im Promotionsprogramm Materialchemie und Katalyse

an der Bayreuther Graduiertenschule

für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT)

der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Christian Butterhof

geboren in Bamberg

Bayreuth

2013

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2009 bis August 2013 am Lehrstuhl für Anorganische Chemie I (ACI) an der Universität Bayreuth unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Josef Breu angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Bayreuther Graduiertenschule für Mathematik und Naturwissenschaften (BayNAT) der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 24.09.2013

Zulassung durch die Prüfungskommission: 26.09.2013

Wissenschaftliches Kolloquium: 13.02.2014

Amtierender Direktor:

Prof. Dr. Franz X. Schmid

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Josef Breu (Erstgutachter)

Prof. Dr. Jürgen Senker (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Matthias Breuning (Vorsitz)

Prof. Dr. Georg Papastavrou

Meiner Familie

*Die größten Ereignisse - das sind
nicht unsre lautesten, sondern unsre
stillsten Stunden*

Friedrich Nietzsche (1844-1900)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| Zusammenfassung..... | 1 |
| Summary | 3 |
| 1. Einleitung | 5 |
| 1.1. Anforderungen an Arzneiformen | 7 |
| 1.2. Wirkstoffe in fester Form..... | 8 |
| 1.2.1. Begriffe und Definitionen | 8 |
| 1.2.2. Wichtige Eigenschaften von Wirkstoffen | 10 |
| 1.2.3. Patentrechtliche Aspekte..... | 13 |
| 1.3. Theorie und Praxis der Kristallisation – Thermodynamik..... | 15 |
| 1.3.1. Ursache der Polymorphie..... | 15 |
| 1.3.2. Thermodynamik der Polymorphie | 16 |
| 1.3.3. Klassische Keimbildungstheorie..... | 18 |
| 1.3.4. Praktische Kristallisation | 21 |
| 1.4. Untersuchtes Modellsystem | 24 |
| 1.4.1 Benzamid..... | 24 |
| 1.4.2 Benzoesäure – Benzoatsalze | 25 |
| 2. Synopsis | 27 |
| 2.1. Motivation..... | 27 |
| 2.2. Einfluss der Stöchiometrie bei der Co-Kristallisation | 28 |
| 2.3. Einfluss der Übersättigung bei der Co-Kristallisation | 30 |
| 2.4. Einfluss der Kationengröße bei der Co-Kristallisation | 31 |
| 2.5. Einkristallstrukturen von Natriumbenzoat und Kaliumbenzoat..... | 33 |
| 2.6. Einfluss molekularer Defekte auf die Phasenumwandlung | 34 |
| 3. Publikationen und Manuskripte | 37 |
| 4. Weitere Publikationen..... | 41 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 5. Vorträge und Posterbeiträge | 43 |
| 6. Literaturverzeichnis | 45 |
| Danksagung | 55 |
| Anhang | 57 |
| Anhang A.1 | 57 |
| Anhang A.2 | 65 |
| Anhang A.3 | 73 |
| Anhang A.4 | 83 |
| Anhang A.5 | 97 |
| Erklärung des Verfassers | 115 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| ADT | Automated electron Diffraction Tomography |
| ATR | Attenuated Total Reflectance |
| c | Konzentration |
| DESY | Deutsches Elektronen-Synchrotron |
| DFT-D | Dichtefunktionaltheorie mit semiempirischer Dispersionswechselwirkungskorrektur |
| DSC | Dynamische Differenzkalorimetrie |
| EMA | European Medicines Agency |
| FBRM | Focused Beam Reflectance Measurement |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FTIR | Fourier Transform Infrared |
| G_x | Freie Enthalpie von Form x |
| HBz | Benzoessäure |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IR | Infrarot |
| iv | intravenös |
| KBz | Kaliumbenzoat |
| KZ | Koordinationszahl |
| LiBz | Lithiumbenzoat |
| M | Molar |
| MD | Molekulardynamik |
| MSZW | Metastable Zone Width |
| NaBz | Natriumbenzoat |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| pK_a | Säurekonstante |
| PVM | Particle Vision and Measurement |

| | |
|------------------|---|
| RESS | Rapid Expansion of a Supercritical Solution |
| RKSA | Röntgeneinkristallstrukturanalyse |
| SS | Solid State |
| T | Temperatur |
| $T_{Sch,x}$ | Schmelzpunkt von Form x |
| T_p | Übergangsdruck |
| $T_{\ddot{U}}$ | Übergangstemperatur |
| u.a. | unter anderem |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika |
| USD | US-Dollar |
| WW | Wechselwirkung |
| ΔH_{Sch} | Schmelzenthalpie |
| ΔS_{Sch} | Schmelzentropie |

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Kristallisation und der Co-Kristallisation kleiner und starrer organischer Moleküle. Im Mittelpunkt standen dabei die beiden Moleküle Benzoesäure (HBz) und Benzamid. HBz und seine Alkalimetallsalze (Natriumbenzoat (NaBz) und Kaliumbenzoat (KBz)) werden in der Lebensmittelindustrie häufig als Konservierungsmittel verwendet. Substituierte Derivate von Benzamid wiederum finden Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Beide Moleküle stellen somit ideale Modellsysteme für die Untersuchung der Kristallisation und der Polymorphie von pharmazeutischen Wirkstoffen (englisch: Active Pharmaceutical Ingredient (API)) dar. Zentrale Aspekte für die Arzneimittelindustrie sind zum Einen die Gewährleistung der gewünschten/benötigten physikalisch-chemischen Eigenschaften (Löslichkeit und Stabilität) und zum Anderen die Phasenreinheit der (patentrechtlich geschützten) verkauften Form.

Im System HBz konnten zwei zueinander polymorphe Co-Kristalle mit NaBz ($2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (2 Teile HBz und 1 Teil NaBz)) strukturell charakterisiert werden und zusätzlich die thermodynamische Beziehung zwischen beiden Formen aufgeklärt werden: Form A (thermodynamisch stabil bei Raumbedingungen) ist enantiotrop zu Form B (metastabil bei Raumbedingungen) und ist durch Erhitzen umwandelbar. Dieses Ergebnis ist aus mehreren Gründen interessant: Einerseits sind bislang nur wenige polymorphe Co-Kristalle strukturell charakterisiert worden, andererseits liefert dieses System einen Beitrag zur Beantwortung eines allgemeinen Dilemma, welches sich bei vielen Salzen pharmazeutischer Verbindungen zeigt. Die übliche 6-fache Koordination von Natrium (bei gegebener 1:1 Stöchiometrie) ist auch bei zweizähliger Verbrückung nur durch hochgradige Kanten und/oder Eckenverknüpfung der Polyeder zu erreichen. Aufgrund der geringen Größe des Natriumkations zum vergleichsweise großen Benzoatanion ist dieser hohe Kondensationsgrad aus sterischen Gründen nur schwer zu realisieren. Eine Folge davon ist die Teilkristallinität des kommerziellen NaBz, dessen Kristallstruktur deshalb bis zu dieser Arbeit nicht bestimmt werden konnte. An diesem Problem leiden auch viele pharmazeutische Wirkstoffe, welche oft noch wesentlich größere Gegenionen besitzen. Ein möglicher Ausweg aus diesem „Koordinations-Dilemma“ stellt hier die Co-Kristallisation dar. Durch das Einbringen zusätzlicher Koordinationsstellen durch neutrale HBz ist es möglich, die benötigte Koordination des Kations zu erreichen und gut kristalline, phasenreine Co-Kristalle zu erhalten. Die Anzahl zusätzlich benötigter Liganden wird entscheidend durch das Größenverhältnis von Anion zu Kation beeinflusst. Folglich variieren mit Veränderungen der Größe des anorganischen Kations und dessen Koordination die Stöchiometrie und die Moden der Polyederkondensation. So kristallisiert der Co-Kristall zwischen HBz und Lithiumbenzoat (LiBz) im stöchiometrischen Verhältnis von nur 1:1 ($1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ LiBz}$). Die Ursache hierfür ist dabei in der bevorzugten 4-fach Koordination von Lithium zu suchen. Die erhaltenen neuen Co-Kristalle wurden ferner mit der bereits publizierten Struktur des Co-Kristalls zwischen HBz und KBz ($1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ KBz}$) verglichen, bei der

zwar wieder eine oktaedrische Koordination gefunden wird, aber ein höherer Kondensationsgrad realisiert wird im Vergleich zu $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$. In der Zusammenschau der systematischen Studie konnten folgende vier Faktoren identifiziert werden, die die Bildung dieser Co-Kristalle bestimmen: a) Kationengröße, b) Verhältnis HBz: Benzoat, c) Art der Koordination der Carboxylgruppen (ein- oder zweizähnig), d) Verknüpfung und Verknüfungsgrad benachbarter Koordinationspolyeder (Ecken- oder Kantenverknüpfung).

Durch eine arbeitsintensive Optimierung der Kristallwachstumsbedingungen konnten wir letztlich erstmals auch Kristalle der reinen Salze von NaBz und KBz erhalten, die für eine Strukturbestimmung von genügender Qualität waren. In beiden Nahrungsergänzungsmitteln kommt es zu einer Art Mikrophasensegregation, einem Phänomen, welches bei Tensiden und Blockcopolymeren wohlbekannt und gut untersucht ist. Die Ursache für dieses Kristallisationsverhalten liegt im amphiphilen Charakter des Moleküls begründet. Während im NaBz hexagonale Stabpackungen von Stäbchenmizellen realisiert werden, bildet KBz lamellare Mikrostrukturen aus.

Für das zweite Modellsystem, Benzamid, wurde ein anderer Ansatz verfolgt, um die Löslichkeit und somit auch Bioverfügbarkeit zu optimieren. Metastabile Polymorphe sind wegen ihrer höheren freien Enthalpie besser löslich als thermodynamisch stabile Polymorphe. Bislang ist es aber noch nicht möglich, diese metastabilen Formen gezielt und auch phasenrein zu kristallisieren. Gemäß der Ostwaldschen Stufenregel kristallisiert ein metastabiles Polymorph bevorzugt bei höherer Übersättigung. Dies gilt auch für die bereits von Wöhler und Liebig beobachtete Form III von Benzamid, die zuvor nur als mikrokristallines Pulver in Mischung mit Form I erhalten werden konnte. Durch zusätzliche Optimierung der Kristallwachstumsbedingungen ist es nun gelungen, Kristalle zu züchten, die groß genug waren, um eine mechanische Trennung der beiden Formen I und III zu ermöglichen. Auf diese Art konnte erstmals eine phasenreine Probe dieser metastabilen Form III eingehend charakterisiert werden. Der Vergleich der dynamischen Differenzkalorimetrie-Messungen (DSC) mit Form I zeigte experimentell, dass diese vor dem eigentlichen Schmelzpunkt einen weiteren endothermen Peak aufweist. Molekulardynamik (MD)-Simulationen konnten zeigen, dass dieser endotherme Vorgang mit dem Entstehen von metastabilen Defekten zusammenhängt, die sich vor dem eigentlichen Schmelzpunkt ausbilden. Experimentell konnte dies mittels ^1H -SS-NMR Spektroskopie bestätigt werden. Die Rolle solcher Defekte für den Verlauf von Phasenumwandlungen wird seit langem diskutiert, aber dies sind die ersten experimentellen Befunde bei molekularen Kristallen.

Diese Arbeit ist eine kumulative Dissertation. Die detaillierten Ergebnisse werden in den angehängten Publikationen beschrieben.

Summary

The present thesis deals with crystallisation and co-crystallisation of small and rigid organic molecules. The main focus was set on the two molecules benzoic acid (HBz) and benzamide. HBz and its corresponding alkali metal salts (sodium benzoate (NaBz) and potassium benzoate (KBz)) are commonly used as preservatives in the food industry. Substituted derivatives of benzamide are used in the pharmaceutical industry. Therefore both molecules are ideal model systems for studying both, polymorphism and crystallisation of active pharmaceutical ingredients (APIs). Two features are of eminent importance for the pharmaceutical industry. APIs must meet on the one hand the desired/required physico-chemical properties (solubility and stability) and on the other hand the marketed (patented) form must be phase pure.

In the HBz system two polymorphic co-crystals with sodium benzoate ($2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (two parts HBz and one part NaBz)) could be structurally characterised. Additionally the thermodynamic relationship could be determined: form A (thermodynamically stable at room temperature) converts enantiotropically into form B (metastable at room temperature) upon heating. For several reasons this result is quite interesting. On the one hand up to now only very few polymorphic co-crystals could be structurally characterised. On the other hand the new co-crystals contribute to an answer for a general dilemma from which many pharmaceutical salts suffer. In order to realise the common 6-fold coordination for sodium, the coordination polyhedra would have to be connected by heavily shared edges and corners, even if the carboxylate group would act as bidentate ligand. The high connectivity is, however, difficult to realise due to the relatively small size of the sodium cation compared to the benzoate anion and the related steric requirements. In consequence, NaBz as marketed is a semi-crystalline material and no crystal structure could be determined until now. Lots of APIs, which often have much bigger organic anions, are suffering from the same problem. One way out of this “coordination dilemma” is co-crystallisation. The neutral HBz delivers additional coordination sites for the cation allowing for crystallisation of phase pure products. The number of additional ligands is crucially influenced by the volume ratio between the cation and the anion. Consequently, along with changes in size and coordination of the inorganic cation, stoichiometry and modes of joining polyhedra vary. Thus, for the co-crystal between HBz and lithium benzoate (LiBz) the stoichiometric ratio was determined to be 1:1 ($1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ LiBz}$). The reason for this can be found in the preferred 4-fold coordination of lithium. All new co-crystals were further compared to the already characterised co-crystal between HBz and potassium benzoate (KBz) ($1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ KBz}$), where octahedral coordination is realized but with increased condensation of polyhedra as compared to $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$. In conclusion of the systematic study, the formation of these co-crystals is governed by the following factors: a) cation size, b) ratio of HBz : benzoate (stoichiometry), c) mode of coordination of the carboxylic groups (mono- or bidentate), d) connectivity (edge- or corner-sharing) and degree of condensation between neighbouring polyhedra.

By laborious optimising the conditions for crystal growth we finally also succeeded to obtain crystals of sufficient quality for crystal structure determination of the pure benzoate salts, NaBz

and KBz, as well. In both of these food additives a kind of micro phase separation is realised, a phenomenon which is well known for surfactants and block copolymers. The reason for this behaviour can be traced to the amphiphilic character of the benzoate molecule. For NaBz a kind of hexagonal tube packing, while in the case of KBz a lamellar arrangement is realised.

In the second model system, benzamide, another approach was followed to optimise the solubility and therefore bioavailability. Metastable polymorphs are more soluble than thermodynamically stable forms, because of their higher Gibbs free enthalpy. Until now, however, it is still not possible to crystallise metastable polymorphs systematically and phase pure. Following Ostwald's step rule chances to crystallise a metastable form improve when applying higher degrees of supersaturation at nucleation. This also applies to metastable form III of benzamide which was already described by Wöhler and Liebig. So far, however, only microcrystalline powders of form III in mixture with form I could be obtained. By optimising the conditions of crystal growth, now sufficiently large crystals could be obtained to allow for mechanical separation of the biphasic mixture of form I and III. Hence a phase pure sample of metastable form III could be thoroughly characterised for the first time. Comparing the results from differential scanning calorimetry (DSC) measurements of both forms, form I surprisingly showed an additional endothermic event prior to melting. Applying molecular dynamics (MD)-simulations this endothermic event could be related to the formation of metastable molecular defects, which appear before the melting point. The experimental evidence of these effects could be affirmed by ^1H -SS-NMR spectroscopy measurements. The role of such defects in the course of phase transitions have long been discussed, but this is the first time that experimental evidence could be produced for molecular solids.

This work is a cumulative dissertation which describes the results explicitly in the attached publications.

1. Einleitung

Die in der Natur vorkommende Materie begegnet uns im alltäglichen Leben vorwiegend in den drei klassischen Aggregatzuständen fest, flüssig und gasförmig. Feste Materie kann entweder kristallin, teilkristallin oder amorph^a vorliegen. Ein Körper ist als kristallin zu bezeichnen, wenn er folgende Eigenschaften besitzt: anisotrop^b, translatorisch homogen^c sowie eine dreidimensional periodische Anordnung der Bausteine.¹ Die Bausteine können unterschiedlicher Natur sein: Atome, Ionen, (Makro)moleküle, Proteine. Amorphe Festkörper hingegen zeichnen sich durch die Eigenschaften isotrop, statistisch homogen und das Fehlen dreidimensionaler Periodizität der Bausteine aus. Jedoch gibt es z.B. bei Gläsern bestimmte Bereiche, die Nahordnung aufweisen (SiO₄-Tetraeder).² Zwischen dem perfekt amorphen und perfekt kristallinen Material gibt es einen breiten Übergangsbereich, welchen man zusammenfassend als teilkristallin bezeichnen kann. Materialien können einerseits sowohl kristalline und amorphe Bereiche nebeneinander aufweisen (z.B. verschiedene Polymere),³⁻⁵ die Translationssymmetrie beschränkt sich auf ein oder zwei Dimensionen oder es gibt energetisch (nahezu) entartete Packungsmoden, die statistisch realisiert sind. Andererseits zeigen alle Realkristalle Defekte. Mit zunehmender Konzentration von ausgedehnten Defekten (Linien- und Flächendefekte) ist der Übergang zum Teilkristallinen somit fließend.⁶

Pharmazeutische Wirkstoffe werden neben flüssigen (z.B. Lösung) und festen (z.B. Tablette) Arzneiformen auch zweiphasig formuliert: fest-flüssig (oft als „halbfest“ bezeichnet z.B. Salben) oder flüssig-gasförmig (z.B. Aerosole).⁷ Der Grund für die unterschiedlichen Darreichungsformen ist in der Regel in einer möglichst optimalen Bioverfügbarkeit zu finden. Feste Darreichungsformen haben gegenüber flüssigen oft den Vorteil der besseren Langzeitstabilität, wohingegen flüssige Darreichungsformen naturgemäß besser bioverfügbar sind.⁸ Die meisten Arzneimittel, die auf dem Markt sind, liegen als Feststoff vor. So werden 80% aller Arzneimittel als Tabletten oder Kapseln vermarktet.⁹ Feste Formen sind ökonomisch attraktiver wegen geringerer Produktions- und Lagerkosten.¹⁰ Dabei finden alle obenerwähnten, unterschiedlichen Aggregatzustände Verwendung in der pharmazeutischen Industrie. Bei Feststoffen

^a amorph (griech.) = ungeformt, strukturlos

^b άν (griech.) = un; isos (griech.) = gleich; tropos (griech.) = Richtung, Drehung

^c homogenos (griech.) = von gleicher Beschaffenheit

kann es, wie erwähnt hinsichtlich der Bioverfügbarkeit zu Einschränkungen kommen. Offenkundig gibt es eine hohe Anzahl an Methoden, die gewünschten Eigenschaften eines Arzneimittels zu erreichen. Möglichkeiten zur Optimierung stellen zum Beispiel der Einsatz und die Zusammensetzung von Hilfsstoffen dar, von denen es eine Vielzahl gibt.¹¹ Auf diese Methoden soll in dieser Arbeit nicht genauer eingegangen werden. Es existiert jedoch ausführliche Literatur zum Thema, auf die verwiesen sei.¹²⁻¹⁵ Diese Arbeit setzt sich ausschließlich mit Methoden, die den aktiven Wirkstoff selbst betreffen, auseinander. So gibt es einige Strategien aus dem Bereich des „Crystal Engineering“, die in der Lage sind, eventuelle Nachteile hinsichtlich Bioverfügbarkeit, etc. zu kompensieren und auch aus patentrechtlicher Sicht für die pharmazeutische Industrie interessant und wichtig sind: Polymorph-Screening, Co-Kristall-Screening, Salz-Screening, Amorphisierung.¹⁶⁻¹⁸ Die Entwicklung eines Arzneimittels ist kosten- und zeitintensiv. So beträgt die Entwicklungszeit eines neuen Arzneimittels (neuer Wirkstoff) deutlich über 10 Jahre und kostet etwa 500 Millionen bis 2 Milliarden USD.¹⁹ Die Entwicklung gliedert sich dabei in die eigentliche Forschung nach dem Wirkstoff und die Entwicklung und Formulierung des Produkts (vgl. Abb. 1.1). Die

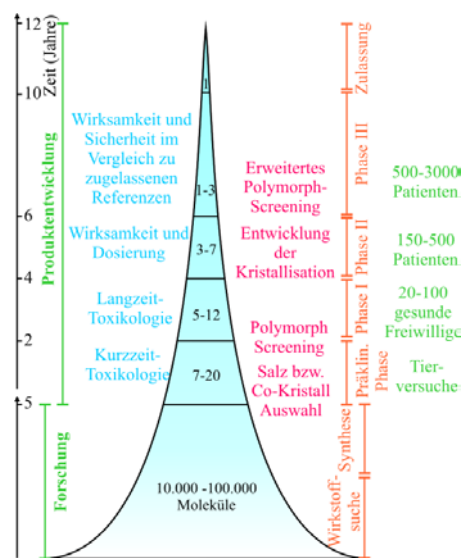


Abb. 1.1 Schematische Übersicht über die Dauer der Entwicklung eines Arzneimittels sowie die einzelnen Phasen. In jeder Phase ist der Fokus dabei auf andere Kriterien gerichtet.

Produktentwicklung unterteilt sich in die präklinische und die klinische Phase. Ganz zu Beginn der Forschung steht dabei die Untersuchung von sehr vielen (> 10000) Molekülen, hin auf die gewünschte Wirksamkeit.²⁰ In der Produktentwicklungsphase, in der nur noch wenige geeignete Moleküle weiter untersucht werden, folgt bei festen Wirkstoffen das „Crystal Engineering“: Salzauswahl, Polymorph-Screening und die Entwicklung der Kristallisation.⁸

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit umfasste die systematische Untersuchung der Kristallisation und Co-Kristallisation an einem Modellsystem einfacher organischer Substanzen (HBz, deren Benzoatsalze und Benzamid), die teilweise Anwendung als Konservierungsmittel finden.

1.1. Anforderungen an Arzneiformen

Folgende wichtige Anforderungen an (feste) Arzneiformen (Tablette, Kapsel, Salbe, Infusion) werden gestellt:⁹

- Stabilität
- Bioverfügbarkeit
- Regulatorische Aspekte
- Wirtschaftliche Aspekte
- Technische Aspekte
- Marketingaspekte

Abgesehen von der chemischen Stabilität des Wirkstoffes ist hier vor allem auch die physikalische Stabilität, insbesondere thermodynamische Stabilität, der eingesetzten Modifikation von Bedeutung. Stabilität und Bioverfügbarkeit sind deswegen wechselseitig voneinander abhängig. Wie im nächsten Kapitel gezeigt wird, sind thermodynamisch stabile Modifikationen zwar vor unerwünschten Phasenumwandlungen sicher, jedoch können sie möglicherweise auch eine signifikant geringere Bioverfügbarkeit aufweisen. Ein prominentes Beispiel hierfür stellt der HIV-Proteaseinhibitor Ritonavir (Abbott) dar.²¹ So kam es bei der Produktion 1998 völlig unerwartet zur Bildung einer neuen, stabileren Form, die eine zu geringe Löslichkeit aufwies um die erforderliche Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.¹⁸ Regulatorische Aspekte befassen sich vor allem mit der Zulassung des jeweiligen Arzneimittels durch die jeweils zuständigen Zulassungsbehörden (z.B.: European Medicines Agency (EMA) für Europa oder die Food and Drug Administration (FDA) für die USA). Erwähnenswert sind hierbei insbesondere auch unterschiedliche polymorphe Formen von Wirkstoffen. Diese weisen zum Einen verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften auf, zum Anderen können sie als eigenständige Form patentiert und somit auch vermarktet werden.²² Der Punkt der technischen Machbarkeit zielt auch auf die mechanischen Eigenschaften des Produktes und die Robustheit in der Produktionsphase ab. Hierbei spielt die eingesetzte feste Form des Wirkstoffes eine wichtige Rolle, wie im Folgenden noch aufgezeigt wird. Wirtschaftliche und Marketing Aspekte sollen hier nicht vertieft werden. Sie sind in der pharmazeutischen Industrie sicherlich ebenso bedeutend wie die vorherigen und sind deshalb der Vollständigkeit halber hier erwähnt.

1.2. Wirkstoffe in fester Form

In der Festkörperchemie molekularer Verbindungen kennt man unterschiedliche Varianten, in denen ein bei Raumbedingungen fester Wirkstoff vorkommen kann:

- Polymorphe
- Salze
- Solvate und Hydrate
- Co-Kristalle
- Amorphe Phasen

Abb. 1.2 gibt einen schematischen Überblick über die erwähnten Varianten. Beachtenswert ist, dass es sich bei allen, außer natürlich bei den amorphen Phasen, jeweils um kristalline Festkörper handelt. Jedoch ist, wie bereits erwähnt, der Übergang von kristallin zu amorph in vielen Fällen fließend und nicht eindeutig abzugrenzen, wie sich am Beispiel des NaBz auch in dieser Arbeit gezeigt hat. Für die Nomenklatur in der pharmazeutischen Industrie erwähnenswert ist zudem auch noch, dass die FDA alle oben aufgeführten Wirkstoffvarianten als Polymorphe bezeichnet.²³

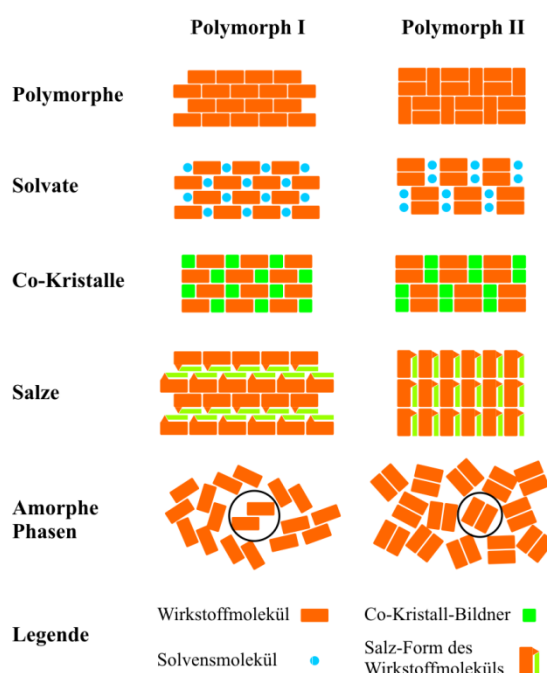


Abb. 1.2 Überblick über die verschiedenen Festkörpervarianten eines Wirkstoffmoleküls. Es sind jeweils zwei mögliche polymorphe Formen gezeigt.

1.2.1. Begriffe und Definitionen

Polymorphie. Die Polymorphie^d oder der Polymorphismus ist ein verbreitetes Phänomen in der Festkörperchemie. Er beschreibt das Auftreten von mindestens zwei festen, kristallinen Phasen einer Verbindung, bei gleicher chemischer Zusammensetzung, durch unterschiedliche Anordnung der Moleküle oder allgemein Bausteine zueinander im Festkörper.²⁴ Abb. 1.2 zeigt schematisch zwei Anordnungsmöglichkeiten für einfache Bausteine auf eine Ebene bezogen. Mitscherlich verwendete den Begriff in seinen Arbeiten über isomorphe Metallsulfate erstmals im Jahre

^d polys (griech.) = viel; morphe (griech.) = Gestalt

1822.²⁵ Die erste Beobachtung der Polymorphie an organischen Festkörpern wurde von Friedrich Wöhler und Justus von Liebig im Jahre 1832 bei der Umkristallisation von Benzamid gemacht.²⁶ Wenn Polymorphie bei Elementen auftritt, wird dies als Allotropie^e bezeichnet. Die Bedeutung der Polymorphie für die pharmazeutische Industrie zeigt sich z.B. auch darin, dass 80% aller Wirkstoffe Polymorphie zeigen.²⁷ Jedoch spielt sie nicht nur in der pharmazeutischen Industrie, sondern auch in anderen Zweigen eine bedeutende Rolle. Polymorphie ist so auch im Bereich von Pflanzenschutzmitteln,²⁸⁻³² Pigmenten,³³⁻³⁷ nicht linear-optischen Materialien,³⁸⁻⁴² und auch bei Lipiden⁴³⁻⁴⁶ (vgl. Schokoladenherstellung⁴⁷⁻⁴⁹) wichtig.

Salze. Falls in einem Molekül eine entsprechend geeignete funktionelle Gruppe (z.B. Amino- oder Carbonsäuregruppe) vorhanden ist, lässt sich mittels Protonierung oder Deprotonierung durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure bzw. Base ein Salz herstellen. Gemäß Definition ist ein Salz aus Kationen und Anionen aufgebaut.⁵⁰ Salze sind bei pharmazeutischen Wirkstoffen weit verbreitet.⁵¹ Zur Protonierung basischer funktioneller Gruppen werden häufig HCl, HBr und HI eingesetzt. Häufig verwendete saure funktionelle Gruppen sind Sulfonsäuren, Phosphor, Fumar-, Zitronen-, Milch- und Essigsäure.⁵² Als Kationen finden Alkali (Na^+ , K^+), Erdalkali (Ca^{2+} , Mg^{2+}), NH_4^+ , Zn^{2+} Cholin, L-Arginin und L-Lysin vielfache Verwendung.⁸

Solvate und Hydrate. Wenn in die Kristallstruktur Lösungsmittelmoleküle auf (festen) Plätzen eingebaut werden, so wird dies als Solvat bezeichnet. Wenn es sich bei dem Lösungsmittel um Wasser handelt, spricht man von Hydraten. Weiterhin kann man zwischen stöchiometrischen und nicht-stöchiometrischen Solvaten unterscheiden.⁵³⁻⁵⁵ Dieses Verhalten tritt oft bei Verbindungen auf, die Hohlräume in der Kristallstruktur ausbilden. Ein weiterer Begriff, der für Solvate verwendet wird, ist der Begriff der Pseudopolymorphie.⁵⁶⁻⁵⁸

Co-Kristalle. Eng mit den Solvaten verwandt sind Co-Kristalle. Anstatt einem Lösungsmittel (bei Raumtemperatur flüssig) wird eine neutrale, bei Raumtemperatur feste Komponente in das Kristallgitter eingebaut.⁵⁹⁻⁶¹ Die Komponenten, im Falle von pharmazeutischen Co-Kristallen also Wirkstoffmolekül und zweite (dritte,...) Komponente (als *co-crystal former* bezeichnet) stehen dabei in einem definierten stöchiometrischen Verhältnis zueinander. Die *co-crystal former* dürfen, im Falle von

^e allos (griech.) = ein anderes; trope (griech.) = Umwandlung

Arzneimitteln, nicht-toxisch sein und sollten im Idealfall für Lebensmittel zugelassen sein.⁶²

Amorphe Phasen. Amorphe Phasen weisen keine translatorische Fernordnung auf. Meistens liegen jedoch Bereiche mit Nahordnung vor. Der Übergang zwischen amorph und kristallin ist meist fließend und man kann viele Zwischenstufen unterscheiden: nanokristalline Materialien mit großem Anteil an relaxiertem, oberflächen-nahem Volumen und, wie bereits erwähnt, Substanzen mit zunehmender Konzentration von ausgedehnten Defekten oder nur niederdimensionaler Ordnung.^{1,6,63}

Von besonderer Bedeutung ist, dass bei allen vier letztgenannten Formen selbst Polymorphie auftreten kann.⁶⁴ In dieser Arbeit konnte dieses Verhalten auch anhand polymorpher Co-Kristalle aufgezeigt werden. Bei amorphen Phasen spricht man hier dann von Polyamorphie.⁶⁵⁻⁶⁸

Außerdem interessant ist die Tatsache der Existenz des sogenannten Salz-Co-Kristall Kontinuums.⁶⁹ Bei Salzen ist der Proton Transfer von Säure zu Base praktisch vollständig erfolgt, während bei den Co-Kristallen am anderen Ende des Kontinuums dieser nicht stattfindet. Der Grad des Protontransfers wird dabei von der Differenz der pK_a -Werte und der Umgebung im Kristall bestimmt.⁷⁰

1.2.2. Wichtige Eigenschaften von Wirkstoffen

Um erfolgreich als Arzneimittel am Markt zugelassen zu sein, muss der betreffende Wirkstoff zum Einen eindeutig wirksam sein und zum Anderen die oben genannten Kriterien wie Stabilität, Verarbeitbarkeit und Bioverfügbarkeit besitzen.⁹ Diese Kriterien werden vor allem durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes bestimmt.^{7,71} Auf die genannten Kriterien soll nun genauer eingegangen werden. Wichtige physikalisch-chemische Eigenschaften, welche sich durch die verwendete eingesetzte Variante des API und die Kristallisation verändern lassen, sind:

- intrinsische und extrinsische Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit
- Partikelform und Partikelgrößenverteilung
- Dichte
- Luftfeuchteempfindlichkeit
- elektrostatisches Aufladungspotential
- Stabilität gegen Wärme, Druck

Stabilität. Die Haltbarkeit eines Arzneimittels ist von grundlegender Bedeutung, denn bei nicht ausreichender Haltbarkeit ist die Zulassung nicht zu erreichen. Die Stabilität muss während der gesamten angegebenen Dauer der Haltbarkeit gewährleistet sein. Die Auswahl der entsprechenden Form der API spielt dabei eine kritische Rolle. Sie muss dabei den bestimmten Umwelteinflüssen (Temperatur, Licht, Bewegung, Luftfeuchte, Sauerstoff, Mikroorganismen) standhalten.⁷ Von den oben genannten Eigenschaften spielen hier vor allem die Luftfeuchteempfindlichkeit und die Stabilität gegen Wärme und Druck eine wichtige Rolle. Ein Beispiel für verbesserte Beständigkeit gegen Luftfeuchtigkeit zeigen Trask et al. Der Co-crystal von Theophyllin mit Oxalsäure ist stabiler gegen Luftfeuchte als das Anhydrat von Theophyllin.⁷² Guerrieri et al. konnten zeigen, dass die Auswahl des Gegenions einen beträchtlichen Einfluss auf die chemische Stabilität des Lokalanästhetikums Procain hat.⁷³

Verarbeitbarkeit. Die Verarbeitbarkeit des verwendeten Arzneistoffes ist bei der Produktion von grundlegender Bedeutung. Hierbei spielen die Luftfeuchteempfindlichkeit, die Stabilität gegen Wärme und Druck als auch die Möglichkeit der elektrostatischen Aufladung eine wichtige Rolle. Beispielhalber soll die Partikelgrößenverteilung eines festen Wirkstoffes durch Mahlen verringert werden um die Bioverfügbarkeit so zu steigern.⁷⁴⁻⁷⁶ Falls dieser jedoch druckempfindlich reagiert und sich somit tribochemisch in eine andere Form umwandelt oder sich stark elektrostatisch auflädt, ist dies möglicherweise nicht oder nur unter erschwerten Bedingungen möglich. Für die Verarbeitung wichtige Kenngrößen stellen die Rieselfähigkeit bzw. das Fließverhalten von Schüttgütern, die Schüttdichte und die Stampfdichte dar. Diese hängen im Wesentlichen von der Morphologie, der Partikelgrößenverteilung, der Oberflächenbeschaffenheit und Feuchte ab.⁷ Diese Eigenschaften sind wiederum von der eingesetzten Form (Salz, Co-Kristall), der Kristallstruktur und dem Kristallwachstum abhängig. Bei der Tablettierung ist die Kompressibilität des Wirkstoffes von grundlegender Bedeutung. Paracetamol stellt hierbei ein interessantes Beispiel dar. Derzeit sind drei polymorphe Formen charakterisiert.⁷⁷⁻⁷⁹ Industrielle Anwendung findet dabei meist Form I (thermodynamisch stabil). Wie Nichols et al. gezeigt hat, ist Form II (metastabil) deutlich besser komprimierbar und würde somit eine Verbesserung gegenüber dem bisherigen Standard Form I als Wirkstoff darstellen.⁸⁰ Ungünstig ist allerdings die Metastabilität von Form II, welche die Haltbarkeit herabsetzt.⁸¹ Einen interessanten Ansatz hat dabei

die Gruppe um William Jones verfolgt, die Paracetamol mit u.a. Theophyllin co-kristallisiert haben und so ähnlich gute mechanische Eigenschaften erreichen konnten, wie sie Form II besitzt, aber zusätzlich auch die benötigte Stabilität gewährleistet.⁸²

Bioverfügbarkeit. Der Begriff der Bioverfügbarkeit (auch biologische oder physiologische Verfügbarkeit) ist von zentraler Bedeutung bei der Herstellung eines Arzneimittels. Die Bioverfügbarkeit wird nicht zuletzt vor allem durch die Löslichkeit,

Lösungsgeschwindigkeit, Partikelform und Partikelgrößenverteilung mitbestimmt. Neben der Löslichkeit ist vor allem auch die Permeabilität (Durchgängigkeit durch die Zellmembranen) von entscheidender Bedeutung.⁹ Die Bioverfügbarkeit drückt in Prozenten aus, in welcher Menge und wie schnell der unveränderte Wirkstoff nach Applikation einer Arzneiform im Großkreislauf erscheint.⁸³ Die Bioverfüg-

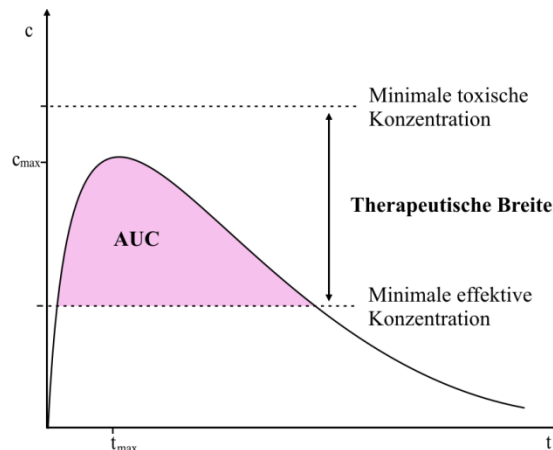


Abb. 1.3 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach peroraler Applikation eines Arzneimittels. Die maximale Arzneistoffkonzentration (c_{\max}) im Plasma wird dabei nach der Zeit t_{\max} erreicht.

barkeit wird durch die Bestimmung der Konzentration des Arzneistoffes im Blutplasma nach peroraler^f Applikation ermittelt.⁸⁴ Hierbei wird eine Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve gemessen, die in Abb. 1.3 (angelehnt an⁸⁴) gezeigt ist. Die absolute Bioverfügbarkeit (F_{abs}) lässt sich dann wie folgt bestimmen:⁸⁴

$$F_{\text{abs}} (\%) = \frac{D_{\text{iv}} \cdot AUC_{\text{extravasal}}}{D_{\text{extravasal}} \cdot AUC_{\text{iv}}} \cdot 100 \quad (1.1)$$

Hier bezeichnet D_{iv} und $D_{\text{extravasal}}$ die verabreichte Dosis intravenös^g (iv) respektive extravasal^h; AUC_{iv} und $AUC_{\text{extravasal}}$ die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve intravenös respektive extravasal. Hintergrund dabei ist, dass die intravenöse Verabreichung des Wirkstoffes einer Bioverfügbarkeit von 100% entspricht.

Da, wie erwähnt, die Löslichkeit und Löslichkeitsgeschwindigkeit einen enormen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat, kann diese durch Wahl der entsprechenden

^f per (lat.) = durch, über; os, oris (lat.) = Mund

^g intra (lat.) = hinein, innen; vena (lat.) = Vene, Blutader

^h extra (lat.) = außerhalb; vas (lat.) = Gefäß

Form der API bedeutend verbessert werden. So sind Salze durch den ionischen Charakter meist besser löslich in Wasser und damit in Körperflüssigkeiten.⁸⁵⁻⁸⁸ Hier ist allerdings zu beachten, dass es meistens biopharmazeutisch sinnlos ist, Salze von basischen Wirkstoffen zu verabreichen, weil diese bedingt durch das saure Milieu im Magen selbst zu den Salzen reagieren.⁷ Einen ähnlichen Vorteil bieten Co-Kristalle und metastabile polymorphe Formen;⁸⁹⁻⁹¹ diese sind durch die bessere Löslichkeit auch meist besser bioverfügbar. So zeigten Weyna et al. vor kurzem, dass Co-Kristalle des nichtsteroidalen Antirheumatikums Meloxicam signifikant bessere Lösungsgeschwindigkeiten aufweisen als die reine Form.⁹² Für die Verbesserung der Bioverfügbarkeit finden sich viele weitere Beispiele.⁹³⁻⁹⁸ Die Bedeutung der Polymorphie wird zum Beispiel bei den polymorphen Formen der Antibiotika Tetracyclin deutlich, bei der die metastabile Form II ausreichende Bioverfügbarkeit besitzt, die thermodynamisch stabile Form I hingegen nicht.⁹⁹ Amorphe Phasen sind thermodynamisch gesehen am instabilsten und bieten daher ebenfalls eine höhere Löslichkeit.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Blagden et al. geben einen Überblick über die Möglichkeiten des „Crystal Engineering“ zur Verbesserung der Löslichkeit und Löslichkeitsrate von Pharmazeutika.¹⁰⁴

1.2.3. Patentrechtliche Aspekte

Die unterschiedliche Formulierung von Wirkstoffen, insbesondere auch die verschiedenen Kristallformen haben besondere Bedeutung bei der Patentierung. Zentraler Begriff dabei ist der der *Intellectual Property* des geistigen Eigentums. Das Patent schützt das geistige Eigentum und sorgt dafür, dass der/die Erfinder für eine gewisse Zeit das ausschließliche Nutzungsrecht an diesem hat und dadurch an diesem entsprechend verdienen kann.⁹ Prinzipiell sollen dadurch die teilweise hohen zeitlichen und finanziellen Aufwendungen, die für die Erfindung nötig waren, ausgeglichen werden. Um patentiert werden zu können, muss die Erfindung im Wesentlichen drei Kriterien erfüllen:^{8,62}

- Sie muss einen Nutzen haben
- Sie muss neu sein
- Sie muss einen erfinderischen Wert haben

Die genaue Formulierung dieser Kriterien ist von Land zu Land unterschiedlich, jedoch sind sie meist in irgendeiner Form enthalten. Um nun auf die oben beschriebenen Festkörperformen zurückzukommen, lässt sich sagen, dass prinzipiell jede(r/s)

neu(e) gefundene Polymorph, Solvat, Hydrat und Co-Kristall, welche(r/s) einen signifikanten Vorteil hat, patentiert werden kann. Folglich können die ersten beiden Punkte erfüllt werden. Der dritte Punkt des erfinderischen Werts stellt oft den Knackpunkt dar, ob ein Patent von der jeweiligen Behörde dann akzeptiert wird. Grundsätzlich lässt sich jedoch sagen, dass die gezielte Kristallisation bestimmter Polymorphe (noch) nicht gegeben ist und damit immer eine gewisse erfinderische Tiefe angenommen werden kann.¹⁰⁵

In den vergangenen Jahrzehnten gab es einige prominente Beispiele für die ökonomische Bedeutung der Patentierbarkeit einzelner polymorpher Formen. So kam es teils zu erbitterten und länglichen Gerichtsverfahren. Einige seien hier genannt:¹⁰⁶

- Ranitidin (Zantac®, GlaxoSmithKline)
- Cefadroxil (Duricef®, Bristol-Myers)
- Paroxetin (Paxil®, GlaxoSmithKline)
- Terazosin (Hytrin®, Abbott)

1.3. Theorie und Praxis der Kristallisation – Thermodynamik

In diesem Abschnitt soll genauer auf die Kristallisation an sich eingegangen werden. Zunächst soll jedoch die Ursache für das Auftreten von Polymorphie genauer beleuchtet werden. Danach werden die thermodynamischen Beziehungen von Polymorphen zueinander erläutert. Der zweite Teil dieses Abschnitts beschäftigt sich mit der Kristallisation. Dabei wird zunächst die Theorie der Kristallisation anhand der klassischen Keimbildungstheorie beschrieben, danach geht es um die praktische Kristallisation.

1.3.1. Ursache der Polymorphie

Die Ursache für das Auftreten der Polymorphie ist im komplexen Zusammenspiel von intra- (kovalent, ionisch) und/oder intermolekularen Wechselwirkungskräften zu finden. Bei molekularen Festkörpern treten folgende intermolekulare Wechselwirkungen (WW) auf:

- Ionische WW
- Wasserstoffbrückenbindungen
- Dipol-Dipol WW
- Dispersions WW

Da auch das einzelne Molekül an sich zumeist nicht starr ist, kann es je nach Komplexität mehr oder weniger energetisch unterschiedlich günstige Konformationen annehmen. Die einzelnen Moleküle können sich nun im Kristall selbst in verschiedenen energetisch ähnlich günstigen Packungsmotiven anordnen. Je nachdem, was mehr zutrifft, kann man Polymorphie weiter in *conformational polymorphism*¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ oder *packing polymorphism*¹¹⁰⁻¹¹² einteilen. Die Komplexität des Zusammenspiels der oben genannten WW wird deutlich, wenn man die theoretische Vorhersage von Kristallstrukturen (Polymorphe, Co-Kristalle, Solvate...) betrachtet.¹¹³ Hier versucht man bereits existierende Kristallstrukturen und zusätzliche weitere energetisch günstige Kristallstrukturen vom Zielmolekül mit computerchemischen Methoden (klassisch und quantenmechanisch) zu berechnen. Trotz teils immenser Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist es bislang noch nicht möglich Kristallstrukturen sicher vorherzusagen.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Wenn dies zuverlässig möglich wäre, würde dies einen enormen Fortschritt für die Forschung und auch für die Industrie, besonders auch die pharmazeutische Industrie, darstellen.¹¹⁹⁻¹²¹ Doch auch wenn es die Möglichkeit gäbe, neue Kris-

tallformen in jedem Fall richtig vorherzusagen, bleibt dennoch festzuhalten, dass damit noch keine Information über die experimentelle Zugänglichkeit gegeben ist.

1.3.2. Thermodynamik der Polymorphie

Die relative Stabilität von einzelnen Polymorphen hängt von ihrer Gibbs'schen freien Enthalpie G ab. Bei bestimmten experimentellen Bedingungen (Druck, Temperatur) besitzt ein Polymorph die niedrigste freie Enthalpie und ist deshalb thermodynamisch stabil, die anderen mit höherer freier Enthalpie entsprechend metastabil.^{8,106,122}

Aufgrund ihrer unterschiedlichen freien Enthalpie unterscheiden sich Polymorphe letztlich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften: Schmelzpunkt, Löslichkeit, Löslichkeitsrate, Dichte, Härte usw. Diese wiederum beeinflussen die gewünschten Eigenschaften von Pharmazeutika entscheidend und sind somit von essentieller Bedeutung für die Entwicklung pharmazeutischer Produkte.

Enantiotropie und Monotropie. Zwei Polymorphe können entweder wechselseitig ineinander umwandelbar (enantiotrop) oder nur einseitig umwandelbar (monotrop) zueinander sein. Die Voraussetzung für Enantiotropie ist die Existenz eines Umwandlungspunktes mit Übergangstemperatur (oder -druck) T_U , T_P , der noch vor dem Schmelzpunkt beider Formen A und B ($T_{Sch,A}$ und $T_{Sch,B}$) liegt. Schematisch wird dieser Sachverhalt in Abb. 1.4 (angelehnt an⁸) veranschaulicht, welche den Verlauf der freien Enthalpie beider Polymorphe G_A, G_B und den der Schmelze G_{Sch} in Abhängigkeit von der Temperatur bei konstantem Druck zeigt. Polymorph A soll dabei die thermodynamisch stabile Form sein.

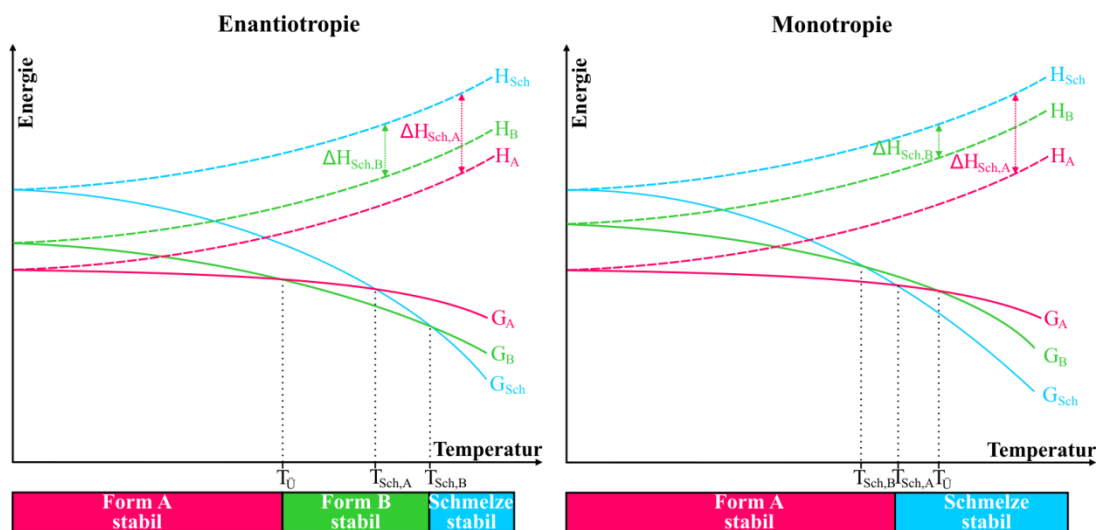


Abb. 1.4 Energie-Temperatur Diagramme für ein enantiotropes und ein monotropes System.

Für den Übergangspunkt gilt $G_A = G_B$ und die Kurven für die Polymorphe schneiden sich. Für den enantiotropen Fall liegt dieser Punkt noch vor dem Schmelzpunkt bei der Formen, für den monotropen Fall hingegen erst dahinter. So wandelt sich bei vorliegender Enantiotropie folglich Form A an der Übergangstemperatur zunächst in Modifikation B um und schmilzt dann. Es ist jedoch stets zu beachten, dass sich die Bezeichnungen enantiotrop bzw. monotrop auf einen bestimmten Druck beziehen. So kann es also durchaus sein, dass ein System bei Normaldruck monotrop, jedoch unter hohem Druck enantiotrop ist.

Von Burger wurden aufgrund der thermodynamischen Beziehungen zwischen beiden Formen einige Regeln aufgestellt, die es erlauben abzuschätzen, ob die Beziehung zwischen diesen enantiotrop oder monotrop ist:¹²³

- Umwandlungswärmen-Gesetz (*Heat of Transition Rule*)
- Schmelzentropien-Gesetz (*Entropy of Fusion Rule*)
- Wärmekapazitäten-Gesetz (*Heat Capacity Rule*)
- Dichte-Gesetz (*Density Rule*)

Das Umwandlungswärmen-Gesetz besagt, dass wenn es einen endothermen (exothermen) Übergang gibt, es deshalb einen (keinen) Übergangspunkt darunter geben muss und die Formen deswegen enantiotrop (monotrop) zueinander in Beziehung stehen.¹²⁴ Das Schmelzentropien-Gesetz ist eine Erweiterung des Schmelzenthalpien-Gesetz und sagt aus, dass wenn das Polymorph mit dem höheren (niedrigeren) Schmelzpunkt gleichzeitig auch die niedrigere Schmelzentropie hat, die Beziehung enantiotrop (monotrop) ist.¹²⁵ Die Schmelzentropien ΔS_{Sch} sind einfach per Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) abzuschätzen:

$$\Delta S_{Sch} = \frac{\Delta H_{Sch}}{T_{Sch}} \quad (1.2)$$

Das Wärmekapazitäten-Gesetz drückt aus, dass wenn das höher schmelzende Polymorph eine größere Wärmekapazität bei einer bestimmten Temperatur als das andere Polymorph besitzt, die Beziehung dann enantiotrop ist.²⁷ Das Dichte-Gesetz soll lediglich der Vollständigkeit halber erwähnt werden, da es nur für Systeme gilt, die keine Wasserstoffbrücken ausbilden können, was für organische Verbindungen für gewöhnlich nicht zutrifft. Es besagt, dass das Polymorph mit der höchsten Dichte (der dichtesten Packung) das thermodynamisch stabile ist.¹²⁴

1.3.3. Klassische Keimbildungstheorie

Die Kristallisation ist ein Prozess, der mehrstufig abläuft. Der erste, besonders wichtige und kritische Schritt ist die Keimbildung, sie bestimmt mit, welches Polymorph entsteht bzw. welches isoliert werden kann.¹²⁶ Der Keimbildungsprozess ist äußerst komplex und noch nicht vollständig verstanden. Den zweiten Schritt stellt das Kristallwachstum dar, welches der Keimbildung folgt.

Keimbildung. Die Bildung erster kleinster Keime in einer übersättigten Lösung wird als Keimbildung (Nukleation) bezeichnet. Diese Keime können darauffolgend als Kerne für die Kristallisation dienen. Die Keimbildung wird in primäre und sekundäre Keimbildung eingeteilt:¹²⁷

- primäre Keimbildung (Primärnukleation)
- sekundäre Keimbildung (Sekundärnukleation)

Der Unterschied zwischen beiden ist, dass bei der sekundären Keimbildung bereits Kristalle eines anderen Polymorphs des zu kristallisierenden Stoffs in der Lösung zu Kristallisationsbeginn vorhanden sind, bei der primären dagegen nicht. Die primäre Keimbildung kann in homogene (Keimbildung erfolgt spontan aus der Lösung)

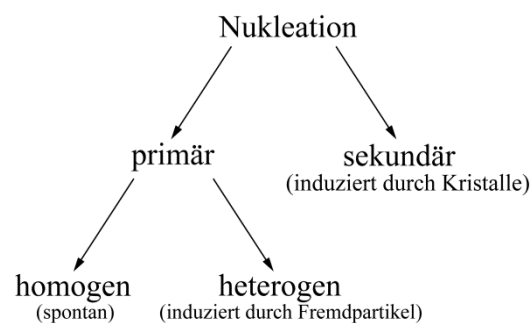


Abb. 1.5 Schematischer Überblick über die Keimbildung

und in heterogene (Keimbildung erfolgt an Oberflächen oder an in der Lösung enthaltenen Fremdpartikeln) Keimbildung unterteilt werden. Sekundäre Keimbildung ist selbstverständlich immer heterogen. Abb. 1.5 gibt einen schematischen Überblick über die Keimbildung. In der Praxis hat man es meistens entweder mit einer heterogenen Keimbildung oder einer sekundären Keimbildung zu tun.

Nachfolgend soll auf den Ablauf der homogenen Keimbildung eingegangen werden. Zunächst muss die sogenannte Keimbildungsbarriere überwunden werden, diese tritt auch im Fall der heterogenen Keimbildung auf, fällt jedoch deutlich niedriger aus. Um diese Barriere zu überwinden, benötigt man eine entsprechend (stark) übersättigte Lösung, was z.B. durch Abdampfen des Lösungsmittels oder Temperaturniedrigung erfolgen kann. Die Triebkraft, die hinter der Kristallisation steht, ist die freie Enthalpiedifferenz ΔG zwischen übersättigter und gesättigter Lösung.¹²⁸

$$\Delta G = G_{\text{gesättigt}} - G_{\text{übersättigt}} = -RT \ln \sigma = -RT \ln \frac{c_{\text{übersättigt}}}{c_{\text{gesättigt}}} \quad (1.3)$$

Der Übersättigungsfaktor σ (das Verhältnis der Konzentrationen der übersättigten zur gesättigten Lösung) ist mitbestimmend für die Bildung von Kristallisationskeimen. Bei der Keimbildung wird einerseits ein Energiebetrag frei, da die Volumenenergie des Kristalls geringer ist als die der Lösung, andererseits bildet sich jedoch auch eine energiereiche neue Oberfläche $O_k = 4\pi r^2$, durch welche die freie Enthalpie zunimmt. Damit ergibt sich für die Gesamtänderung der freien Enthalpie bei der Keimbildung aus der Bilanz der freigesetzten Volumenenergie und der verbrauchten Oberflächenenergie und ist wie folgt definiert:⁸

$$\Delta G_{\text{Keim}} = -\frac{v_k RT \ln \sigma}{V_m} + O_k \gamma = -\frac{4\pi r^3 RT \ln \sigma}{3V_m} + 4\pi r^2 \gamma \quad (1.4)$$

Hierbei stehen γ für die Oberflächenspannung, V_m für das Molvolumen im Kristall, v_k für das Volumen und r für die Größe des Kristallkeims. Der Verlauf der freien Enthalpie bei der Keimbildung und der Kristallisation zweier Polymorphe (metastabil und thermodynamisch stabil) ist in Abb. 1.6 (angelehnt an¹²⁹) gezeigt. Dabei wird der Einfluss unterschiedlicher Kristallisationsbedingungen miteinander verglichen: kinetische Kontrolle vs. thermodynamische Kontrolle. Prinzipiell verläuft die freie Enthalpie analog ab zu einer chemischen Reaktion. Damit stellt die Keimbildungsarbeit eine Art Aktivierungsenergie dar.

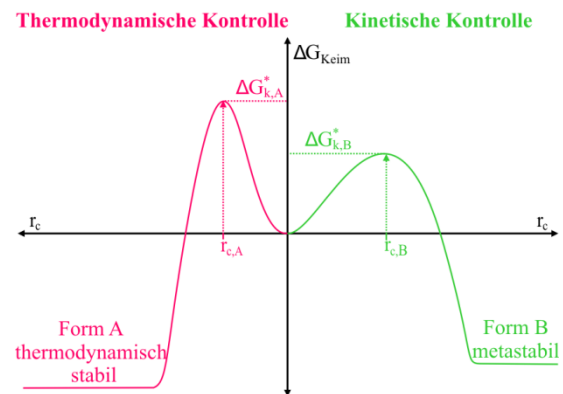


Abb. 1.6 Verlauf der freien Enthalpie bei der Keimbildung zweier Polymorphe (rot: thermodynamisch stabile Form; grün: metastabile Form).

Der Übergangszustand selbst entspricht dabei der kritischen Keimgröße r_c ; wenn dieser überschritten ist, läuft die Kristallisation freiwillig ab. Beim Vergleich der Kristallisation zweier Polymorphe I (thermodynamisch stabil) und II (metastabil) ist festzuhalten, dass man für die stabilere Modifikation eine größere Keimbildungsarbeit verrichten muss. Die für die Bildung des jeweiligen Polymorphs notwendige kritische Keimgröße lässt sich aus der Lage des Maximums der Kurve ermitteln:

$$r_c = \frac{2\gamma V_m}{RT \ln \sigma} \quad (1.5)$$

Das Maximum für metastabile Phasen liegt folglich bei größeren kritischen Keimen.

Wie erwähnt, läuft erst bei Überschreitung der kritischen Keimgröße r_c die Kristallisation freiwillig weiter ab. Der Betrag der freien Enthalpie des kritischen Keims wird als Keimbildungsarbeit oder Keimbildungsbarriere bezeichnet und er ergibt sich zu:

$$\Delta G_k^* = \frac{\gamma V_m}{r_c} = \frac{RT \ln \sigma}{2} \quad (1.6)$$

Ostwaldsche Stufenregel. Eine wichtige empirische Regel, die in direktem Bezug zur klassischen Keimbildungstheorie steht, ist die sogenannte Ostwaldsche Stufenregel:¹³⁰

„Ein in mehreren Energiezuständen vorkommendes chemisches System geht beim Entzug von Energie nicht direkt, sondern stufenweise in den energieärmsten Zustand über.“

Sie ist die Folge davon, dass bei der Keimbildung einer thermodynamisch stabileren Form eine höhere Keimbildungsarbeit zu verrichten ist. Folglich würde ein System bei Abkühlung so reagieren, dass sich zunächst Keime der metastabilsten Modifikation bilden, danach die der nächst stabileren usw. Ob diese dann auch tatsächlich gebildet werden und vor allem auch wachsen, hängt von vielen Faktoren wie der Übersättigung, der Löslichkeit und vor allem auch der Kristallwachstumsgeschwindigkeit der entsprechenden Modifikation ab.

Kristallwachstum. Für die Kristallisation einer bestimmten Phase ist neben der Keimbildung auch ihr Kristallwachstum von entscheidender Bedeutung. Keime von verschiedenen Formen weisen in der Regel auch eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit auf. Ein ausgebildeter Keim lagert an seinen Flächen weitere Bausteine an.¹ Die Wachstumsgeschwindigkeit von einzelnen Kristallflächen ist meistens unterschiedlich und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. dem verwendeten Lösungsmittel, der Temperatur usw. Durch diese unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit bestimmt, kommt es wiederum zur Ausbildung einer bestimmten Kristallmorphologie. Dabei ist zu beachten, dass mit fortschreitendem Wachstum die langsam wachsenden Flächen immer größer und die schnell wachsenden Flächen immer kleiner werden.¹³¹

1.3.4. Praktische Kristallisation

Um die für die Kristallisation benötigte Übersättigung zu generieren, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Prinzipiell lassen sich dabei Kristallisation aus Lösung, Schmelze oder der Gasphase unterscheiden.¹³² Für Pharmazeutika ist dabei zu beachten, dass die Kristallisationsführung aus Schmelze oder Gasphase oft nicht möglich ist wegen der oftmals zu geringen thermischen Stabilität pharmazeutischer Wirkstoffe. Bei der Kristallisation aus Lösung ist andererseits zu beachten, dass die Lösungsmittel nicht toxisch sein dürfen.¹³³ Dies schränkt die Anzahl der anwendbaren Lösungsmittel erheblich ein. Um eine Übersättigung einer Lösung zu erzeugen, kann man folgendermaßen vorgehen:

- Abkühlen der Lösung
- Evaporation des Lösungsmittels
- Zusetzen eines Antilösungsmittels

Das Abkühlen aus Lösung kann durch unterschiedliche Kühlraten zu entsprechend unterschiedlichen Übersättigungsraten führen und so Einfluss auf die Keimbildung und das Kristallisationsprodukt nehmen.¹³⁴ Selbiges gilt für die Evaporation. Hier kann man die Evaporationsrate steuern, indem z.B. Temperatur, Druck, verwendetes Gefäß etc. verändert werden.¹³⁵ Auch beim Zusetzen eines sog. Antilösungsmittels kann man die Raten entsprechend regulieren (Gasphasendiffusion vs. direkte Zugabe und schnelle Durchmischung).¹³⁶

Bei der Kristallisation von pharmazeutischen Wirkstoffen kann und sollte man aufgrund der oft vorhandenen vielfältigen funktionellen Gruppen noch weitere Parameter in Betracht ziehen. Zum Einen ist dies der pH-Wert, welcher natürlich Einfluss auf vorhandene saure oder basische Funktionen nimmt und so auch auf die Kristallisation hat.¹³⁷⁻¹³⁹ Ein anderer wichtiger Aspekt ist die Auswahl des Kations oder Anions bei Vorliegen eines Salzes.^{140,141}

Die meisten der bisher genannten Methoden lassen sich auch im Industriemaßstab durchführen und werden zudem bei sogenannten Hochdurchsatzverfahren (High-Throughput-Screening) realisiert.

High-Throughput-Screening. Hier wird mit Mikrotiterplatten gearbeitet. Pro Platte (z.B. 96 kleine Gefäße (Wells) auf einer Platte) können verschiedene Kristallisationsbedingungen (Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, Konzentration, Temperatur, pH-Wert,...) verwendet werden, so dass sehr viele Ansätze in geringer Zeit

und bei geringen Kosten durchgeführt werden können.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Die Auswertung einer Platte erfolgt mittels Raman-Spektroskopie oder Röntgenpulverdiffraktometrie, wodurch das entstandene Produkt charakterisiert werden kann.¹⁴⁵ Durch den hohen Probandendurchsatz bestimmt, lassen sich so meistens die für die Industrie relevanten Formen bestimmen. Ein Co-Kristall, Solvat- bzw. Salz-Screening lässt sich auch mit der Hochdurchsatzmethode durchführen.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Wenn man die gewünschte Form, welche die gewünschten physikalisch-chemischen Eigenschaften besitzt, so ermittelt hat, geht es an die Produktion und vor allem die reproduzierbare Herstellung dieser. Hier bietet es sich meist an in der sogenannten metastabilen Zone, durch Impfen (*Seeding*) mit der gewünschten Form, zu kristallisieren.

Impfen in der metastabilen Zone. Der Arbeitsbereich für das Impfen liegt in der sogenannten metastabilen Zone (vgl. Abb. 1.7).¹²⁷ Diese wird von der stabilen Zone und der instabilen Zone eingeschlossen. Ursache für die metastabile Zone ist die vorher diskutierte Keimbildungsbarriere. Die Abgrenzung zwischen stabiler und meta-

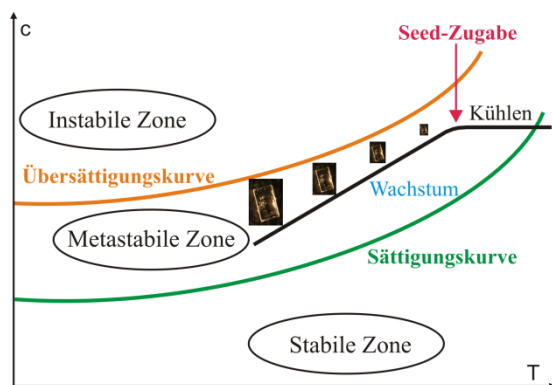


Abb. 1.7 Schematischer Überblick über die Kristallisation einer gewünschten Form durch Impfung innerhalb der metastabilen Zone.

stabiler Zone wird von der Sättigungskurve, an welcher die Lösung gerade gesättigt ist, begrenzt. Ab der metastabilen Kurve ist die Lösung übersättigt. Die metastabile Zone wird auf der anderen Seite von der instabilen Zone durch die Übersättigungskurve begrenzt. Diese beschreibt die Grenze, an der spontan Keimbildung erfolgt. Innerhalb der meta-

tastabilen Zone selbst kommt es somit zu keiner homogenen Keimbildung (keine spontane Nukleation), sondern ausschließlich zum Kristallwachstum. Die Breite der metastabilen Zone (MSZW) hängt vom Stoffsystem an sich, Kristallisationsbedingungen und Energieeintrag (Rührgeschwindigkeit, Heiz- und Kühlraten, Fremdpartikel) ab. Innerhalb der metastabilen Zone ist somit ein gezieltes Kristallwachstum einer gewünschten Modifikation durch sogenanntes Impfen oder Seeding mit der gewünschten Form möglich.¹⁴⁹⁻¹⁵² Die Prozesskontrolle erfolgt dabei zumeist über in situ ATR-FTIR (attenuated total reflectance-fourier transform infrared) Spektroskopie, in-situ FBRM (focused beam reflectance measurement) Messung und in-situ Lichtmikroskopie PVM (particle vision and measurement).¹⁵³⁻¹⁵⁵ Als besonders interessant hat sich in den letzten Jahren auch die heterogene Keimbildung erwiesen.

Heterogene Keimbildung. Durch das Zusetzen von heterogenen Keimbildnern ist es so gelungen neue unbekannte Strukturen zu kristallisieren.¹⁵⁶ Hier wurden bislang sowohl organische und anorganische Substrate als auch Polymere erfolgreich verwendet. Die Keimbildungsbarriere bei der heterogenen Nukleation ist wesentlich geringer und durch die strukturellen Gegebenheiten der Substrate ist teilweise eine epitaxiale Vororganisation und so epitaxiales Kristallwachstum des Zielmoleküls zu erwarten.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Eine eng mit der heterogenen Keimbildung verwandte Methode ist die Emulsionskristallisation.

Emulsionskristallisation. Hier macht man sich den strukturbildenden Charakter von Grenzflächen zunutze. Insbesondere für amphiphile Moleküle interessant ist die Kristallisation in Öl-Wasser-Emulsionen, da das Molekül eine Tendenz zur Anreicherung an der Grenzfläche polar-unpolar besitzt.¹⁶⁰ Weit verbreitet ist auch die Kristallisation in Mikroemulsionen, mit der man Kristallitgröße und Morphologie, aber auch die Polymorphie beeinflussen kann.¹⁶¹⁻¹⁶³

1.4. Untersuchtes Modellsystem

In dieser Arbeit wurden zwei Moleküle, Benzamid und HBz, deren molekulare Struktur eng miteinander verwandt ist, als Modellsystem untersucht. Substituierte Derivate des Benzamid finden Verwendung in der Pharmaindustrie als Neuroleptika (z.B. Sulpirid®)¹⁶⁴, Antiemetika (z.B. Metoclopramid®)¹⁶⁵ oder auch Chemotherapeutika (z.B. Procarbazin®).¹⁶⁶ Der Lebensmittelzusatzstoff HBz (E210) findet als Konservierungsmittel breite Anwendung in der Industrie. Zusätzlich wurden verschiedene Salze der HBz untersucht: LiBz, NaBz (E211) und KBz (E212). Letztere finden ebenfalls als Konservierungsmittel breite Verwendung.¹⁶⁷

1.4.1 Benzamid

Benzamid war das erste molekulare, polymorphe System, was Friedrich Wöhler und Justus von Liebig erstmals im Jahre 1832 bemerkten. Bei Abkühlung einer wässrig kochenden Lösung von Benzamid bildete sich zunächst eine nadelförmige Form, die sich nach einigen Stunden in eine plättchenförmige Form umwandelte.²⁶ Bislang konnten drei Polymorphe strukturell charakterisiert werden. Die bei Raumbedingungen thermodynamisch stabile Form I (plättchenförmige Morphologie) wurde 1959 mittels Röntgeneinkristallstrukturanalyse (RKSA) von Penfold et al. bestimmt.¹⁶⁸ David et al. gelang es im Jahre 2005 die sehr instabile Form II (nadelförmige Morphologie) in Mischung mit Form I (17:83) aus Synchrotronpulverdaten strukturell zu charakterisieren.¹⁶⁹ Schließlich gelang es Thun et al. 2007 die Struktur der ebenfalls metastabilen Form III (ebenfalls nadelförmige Morphologie), in Mischung mit Form I (50:50), aus Laborröntgenpulverdaten zu ermitteln.¹³⁴ Aufgrund der angewandten Kristallisationsbedingungen ist die Form III der Form zuzuordnen, welche Wöhler und Liebig bereits 1832 beobachteten. Form I kann durch langsames Abkühlen phasenrein aus Wasser kristallisiert werden. Gemäß der Ostwaldschen Stufenregel lassen sich durch die Verwendung höherer Abkühlraten und somit höherer Übersättigung die metastabilen Formen II und III kristallisieren. Bislang konnten diese nie phasenrein kristallisiert werden. In allen Kristallisationsexperimenten wurde immer nur eine Mischung aus Form I und III oder I, II und III erhalten.¹⁷⁰ Geeignete Kristallisationsbedingungen für die metastabilen Formen, die zu keiner Sekundärnukleation von der thermodynamisch stabilen Form I führen, sind extrem schwierig zu finden.

1.4.2 Benzoessäure – Benzoatsalze

Trotz der großen strukturellen Ähnlichkeit zu Benzamid, konnte bei HBz bislang keine Polymorphie gefunden werden. Die einzige bislang bekannte Kristallstruktur wurde 1955 von Sim et al. mittels RKSA bestimmt.¹⁷¹ Von den Strukturen der Alkalimetallbenzoate konnte bislang nur die von LiBz durch Plattner et al. 1994 bestimmt werden.¹⁷² Die Strukturen von NaBz und KBz konnten bislang nicht bestimmt werden. 1974 konnte Flammersheim die Existenz eines Co-Kristalls zwischen HBz und NaBz zeigen. Er bestimmte die Zusammensetzung zu 2 HBz · 1 NaBz (2 Teile HBz und 1 Teil NaBz).¹⁷³⁻¹⁷⁵ Die Struktur dieser Form konnte allerdings trotz geglückter Indizierung nicht bestimmt werden. Auch konnte er die Existenz einer zweiten Form dieser Phase aufzeigen. Zusätzlich berichtet er über Hinweise eines zweiten Co-Kristalls mit der Zusammensetzung 1 HBz · 2 NaBz.

2. Synopsis

Der überwiegende Anteil der Arzneistoffmoleküle besitzt entweder sauren oder basischen Charakter und enthält folglich entsprechende funktionelle Gruppen (z.B. Carboxyl- oder Aminofunktionen).⁹ Falls diese dann wiederum eine schlechte Löslichkeit in Wasser besitzen, ist die Bioverfügbarkeit oft nicht gewährleistet. Ein möglicher Ausweg ist die Bildung eines Salzes. Diese sind, wie oben erwähnt, meist deutlich besser bioverfügbar. Für Wirkstoffmoleküle mit basischem Charakter ist die Formulierung als Salz meist nicht notwendig, da die Salzbildung im Magen durch das salzsaure Milieu selbst erfolgt. Für Wirkstoffe mit Carbonsäurefunktionen wird bevorzugt das entsprechende Alkalimetallsalz (Na^+ , K^+) formuliert.

2.1. Motivation

Die entsprechenden Alkalimetallsalze sind oft schlecht kristallin und/oder weisen einen hohen Grad an Fehlordnung auf. Der Grund hierfür kann auf das Größenverhältnis der beiden Ionen zueinander zurückgeführt werden. Die kleinen Alkalimetallionen stehen oft großen Wirkstoffanionen gegenüber. Als Modellsystem ist HBz gut geeignet, da es ähnliche Charakteristiken aufweist. HBz selbst ist nur sehr mäßig in Wasser löslich (2,9 g/l bei 25 °C),¹⁷⁶ die Salze hingegen ausgezeichnet (vgl. NaBz: 660 g/l bei 20 °C,¹⁷⁷ KBz: 556 g/l bei 20 °C)¹⁷⁸. HBz ist gut aus Lösung, Schmelze oder der Gasphase zu kristallisieren.

Die Benzoatsalze (besonders NaBz) hingegen sind nur teilkristallin, was sich auch am Pulverdiffraktogramm zeigt, das bis auf den ersten Reflex nur breite überlagerte Hügel von Reflexen aufweist und sich so nicht indizieren lässt (Abb. 2.3). NaBz leidet dabei, wie viele pharmazeutische Wirkstoffe, an dem oben skizzierten Problem: Selbst wenn die Carboxylatgruppe als zweizähliger Ligand fungiert, können mit einer 1:1-Stöchiometrie die koordinativen Bedürfnisse des Kations nur zufrieden gestellt werden, wenn sich massiv kantenverknüpfte Strukturen ausbilden könnten. Dem steht aber der sterische Anspruch des an die Carboxylgruppe gebundenen organischen Rests entgegen.

Durch Co-Kristallisation mit HBz lassen sich zusätzliche neutrale Liganden einfügen, die dann im Stande sind, die Koordinationsbedürfnisse abzusättigen. Der Verlauf der Co-Kristallisation wird dabei im Wesentlichen von drei Faktoren bestimmt:

- Eingesetzte Stöchiometrie (HBz : Benzoat)
- Kristallisationsführung
- Unterschiedliche Kationengröße

Praktisch werden die entsprechenden Co-Kristallisationen entweder aus Lösung in stöchiometrischen Verhältnissen der sogenannten Co-Kristall Bildner (*co-crystal former*) oder mittels Solvent Drop Grinding durchgeführt.¹⁷⁹ Bei diesem wird ebenfalls eine stöchiometrische Mischung der (beiden) Bildner mit sehr wenig Lösungsmittel (einige Tropfen) intensiv gemörsert. Diese Technik ist genauso effektiv wie das Screening aus Lösung, jedoch wird kaum Lösungsmittel benötigt, was so zu einer besseren ökonomischen und ökologischen Bilanz führt.¹⁸⁰ Bei der Kristallisationsführung wurde zudem zusätzlich noch gemäß der Ostwaldschen Stufenregel kristallisiert. Bei höherer Übersättigung kristallisieren so bevorzugt metastabile Phasen aus, was auch für die Bildung der Co-Kristall-Phasen gilt.

Beim zweiten Modellsystem Benzamid konnten außerdem durch die genaue Einstellung der Kristallwachstumsbedingungen große Einkristalle der metastabilen Form III kristallisiert werden, die so für eine tiefgehende Charakterisierung dieser Phase herangezogen wurden. Hier konnte die Existenz molekularer Defekte kurz vor dem eigentlichen Schmelzpunkt direkt gezeigt und nachgewiesen werden.

2.2. Einfluss der Stöchiometrie bei der Co-Kristallisation

Die Co-Kristallisation von HBz mit NaBz wurde systematisch untersucht. Hierfür wurden verschiedene stöchiometrische Verhältnisse (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5) von HBz mit NaBz mittels Solvent-Drop Grinding tribochemisch co-kristallisiert.

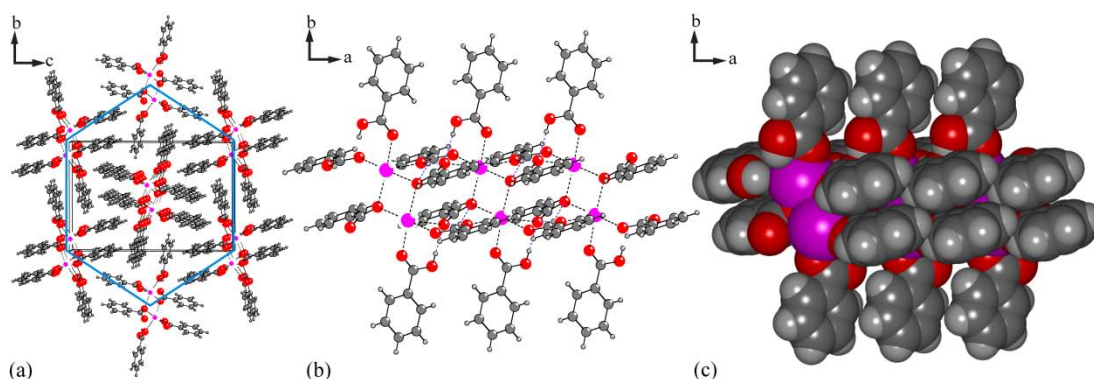


Abb. 2.1 Packungsmuster von Form A des 2 HBz · 1 NaBz Co-Kristalls. (a) Annähernd hexagonale Packung von Bändern entlang der *a*-Achse. (b) Seitliche Ansicht eines Bandes. Koordinative Bindungen sind schwarz und Wasserstoffbrückenbindungen blau gestrichelt. (c) Das Kalottenmodell verdeutlicht die dichte Packung der Natrium Kationen. (*CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945-3950. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

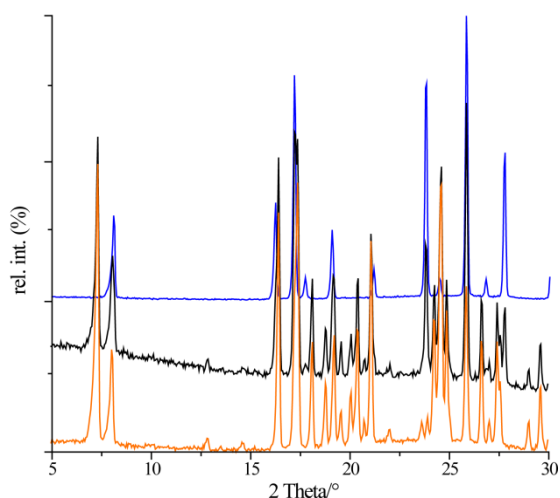


Abb. 2.2 Pulverdiffraktogramme der Co-Kristallisate und jeweiligen Referenzen (blau: HBz; schwarz: HBz:NaBz = 3:1; orange: HBz:NaBz = 2:1). (*CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945-3950. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

gleichzeitig an das Natrium und stellen somit dessen Koordinationsbedürfnis zufrieden. Die Bänder sind aus kantenverknüpften Oktaederpärchen aufgebaut. Diese Pär-

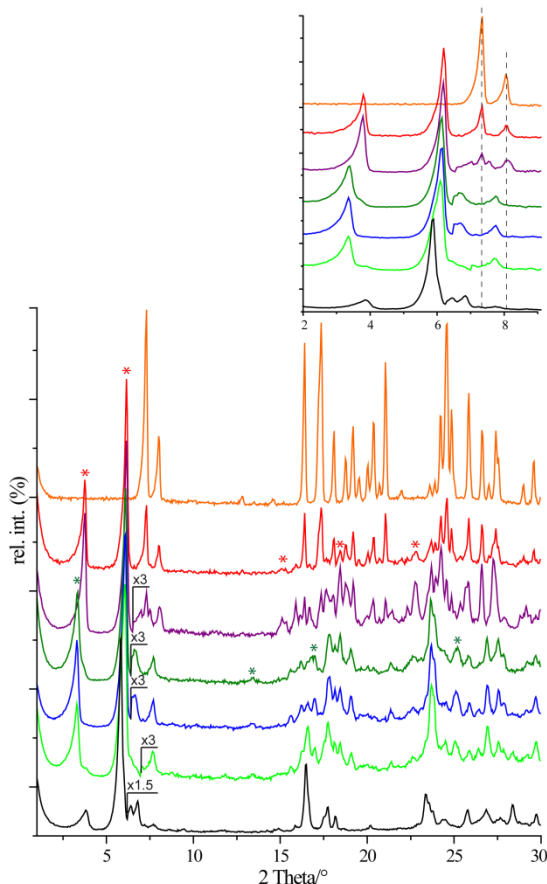


Abb. 2.3 Pulverdiffraktogramme der Co-Kristallisate und jeweiligen Referenzen (orange: HBz:NaBz = 2:1; rot: HBz:NaBz = 1:1; lila: HBz:NaBz = 1:2; grün: HBz:NaBz = 1:3; blau: HBz:NaBz = 1:4; hellgrün: HBz:NaBz = 1:5; schwarz: NaBz). (*CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945-3950. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

Die Kristallstruktur eines phasenreinen Co-Kristalls mit der Zusammensetzung 2 HBz · 1 NaBz konnte mittels RKSA bestimmt werden (vgl. Abb. 2.1). Diese Phase wurde bereits von Flammersheim beschrieben, jedoch konnte dieser die Phase lediglich indizieren, nicht aber deren Struktur bestimmen. Die Struktur ist aus eindimensionalen Bändern aufgebaut. Diese sind wiederum annähernd hexagonal gepackt. Die HBz-Liganden und die Benzoat-Liganden koordinieren

gleichzeitig an das Natrium und stellen somit dessen Koordinationsbedürfnis zufrieden. Die Bänder sind aus kantenverknüpften Oktaederpärchen aufgebaut. Diese Pärchen sind durch zweizählige Liganden (HBz und Benzoat) zu den Bändern verknüpft. Bei Abweichungen von der 2:1 Stöchiometrie wurden immer Phasengemische erhalten, Hinweise auf anders zusammengesetzte Co-Kristalle konnten nicht erhalten werden. An HBz reichere Verhältnisse (3:1) lieferten tribochemisch immer eine Mischung aus HBz und dem 2 HBz 1 NaBz Co - Kristall (vgl. Abb. 2.2). Die Verwendung anderer stöchiometrischer Verhältnisse mit höherem NaBz Anteil (1:1 bis 1:3) zeigt eine Mischung aus dem 2 HBz 1 NaBz Co-Kristall zusammen mit drei Reflexen, die nicht mit NaBz übereinstimmen (vgl. Abb. 2.3). Eine Indizierung kann nicht gelingen, der Beweis einer weiteren Phase kann also nicht angetreten werden. Bei noch größerem

NaBz Anteil (1:4 und 1:5) zeigt das Diffraktogramm einen graduellen Übergang hin nach NaBz. Der erste Reflex wandert dabei hin zu größeren d-Werten mit abnehmendem HBz : NaBz Verhältnis. Dieses Verhalten ist bekannt von Einlagerungsverbindungen, die statistische Wechsellagerung zeigen. Die Existenz einer möglichen $1 \text{ HBz} \cdot 2 \text{ NaBz}$ Phase kann zwar aufgrund der Datenlage nicht definitiv ausgeschlossen werden, jedoch sprechen die Ergebnisse eher für ein semikristallines Material. Eine eindeutige Aussage wird durch den fehlgeordneten Charakter des Diffraktograms von NaBz erschwert, der auf niederdimensionale Baueinheiten hinweist, welche untereinander stark fehlgeordnet gepackt sind. Für diesen Aufbau spricht auch die später beschriebene in dieser Arbeit geklärte Einkristallstruktur von NaBz, die in der Tat eine Einlagerung verschiedener (nicht stöchiometrischer) Mengen von HBz zwischen die Stabpackung möglich erscheinen lassen.

2.3. Einfluss der Übersättigung bei der Co-Kristallisation

Neben der Stöchiometrie ist auch die eingestellte Übersättigung von grundlegender Bedeutung für das erhaltene Kristallisat. Gemäß der Ostwaldschen Stufenregel kristallisieren bei höherer Übersättigung und niedriger Temperatur zunächst die metastabilen Formen bevorzugt aus.¹⁸¹ Durch Änderung der Kristallisationsbedingungen ist es in dieser Arbeit gelungen, ein Polymorph des $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ Co -Kristalls (Form B) zu kristallisieren. Die höhere Übersättigung wurde durch schlagartiges Verdampfen des Lösungsmittels Methanol generiert. Hierzu wurde eine heiße Lösung auf einer vorgeheizten Oberfläche (75 °C) schlagartig verdampft. Trotz der harschen Bedingungen (kleine verwachsene Kristallite) gelang es die Struktur von Form B mittels RKSA zu bestimmen. Im Vergleich zur thermodynamisch stabilen Form A, die aus eindimensionalen Bändern aufgebaut ist, ist Form B aus eindimensionalen Stäbchen aufgebaut (vgl. Abb. 2.4).

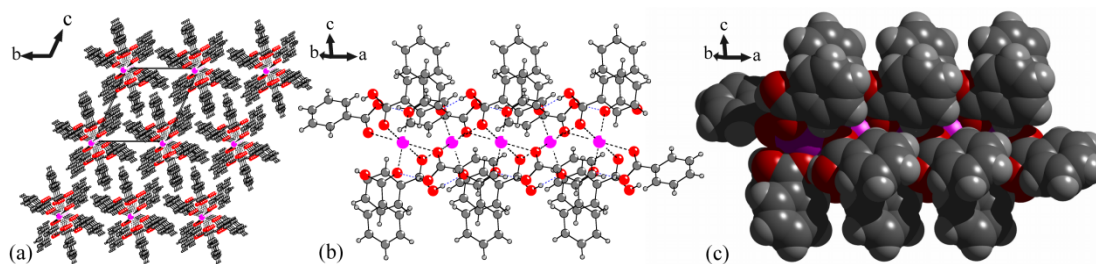


Abb. 2.4 Packungsmuster von Form B des $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ Co-Kristalls. (a) Annähernd hexagonale Packung von Stäbchen entlang der *a*-Achse. (b) Seitliche Ansicht eines Stäbchens. Koordinative Bindungen sind schwarz und Wasserstoffbrückenbindungen blau gestrichelt. (c) Kalottenmodell eines Stäbchens verdeutlicht die dichte Packung der Natrium Kationen. (*CrystEngComm*, 2012, **14**, 6744-6749. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

Diese sind ebenfalls annähernd hexagonal gepackt. Der Unterschied zwischen beiden Polymorphen findet sich im Aufbau dieser Untereinheiten. Im Gegensatz zu Form A, in der die Bänder aus kantenverknüpften Oktaederpärchen aufgebaut sind, sind die Stäbchen in

Form B aus unendlichen Oktaederketten aufgebaut. Jedes Oktaeder ist zweifach kantenverknüpft. Die thermodynamische Beziehung zwischen beiden Poly-

morphen konnte durch verschiedene Experimente und Rechnungen aufgeklärt werden. Dichtefunktionaltheoretische Rechnungen am DFT-D (mit semiempirischer Dispersionswechselwirkung)¹⁸² Level zeigen, dass Form A etwas energetisch günstiger als Form B (+0,08 kJ/mol) ist. Experimentell lässt sich dies über eine durch Lösungsmittel vermittelte Umwandlung zeigen. Eine 1:1 Mischung beider Formen wandelt sich in Anwesenheit von wenig Ethanol binnen 40 Minuten bei Raumtemperatur vollständig in Form A um (vgl. Abb. 2.5). Die eigentliche thermodynamische Beziehung zwischen beiden Polymorphen konnte ebenfalls eindeutig als enantiotrop experimentell bestimmt werden: Aufgrund des hohen Sublimationsdampfdrucks von HBz waren aussagekräftige DSC Messungen nicht möglich, so dass die Burgerschen Regeln so nicht belastbar angewandt werden konnten. Deshalb wurde ein Einkristall von Form A in eine gasdicht verschlossene Kapillare abgefüllt. Bei 110 °C wandelt sich dieser binnen eines Tages vollständig in Form B um, was mittels Pulverdiffraktometrie-Messungen belegt werden konnte.

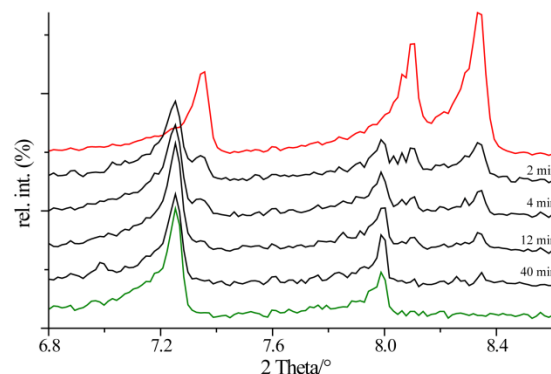


Abb. 2.5 Lösungsmittel vermittelte Umwandlung einer Mischung aus Form A und B. Das rote Diffraktogramm entspricht reiner Form B und das grüne Diffraktogramm reiner Form A. Die schwarzen Diffraktogramme sind nach entsprechender Zeit gemessen. (*CrystEngComm*, 2012, **14**, 6744-6749. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

2.4. Einfluss der Kationengröße bei der Co-Kristallisation

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Kristallisation und Co-Kristallisation von Salzen ist die Größe des Kations im Vergleich zum Anion. Für das HBz/Benzoat System wurde deshalb der Einfluss der Größe der Alkalimetallkationen Li^+ , Na^+ , und K^+ untersucht. In diesem Zug wurde LiBz mit HBz co-kristallisiert. Im Gegensatz zu NaBz war in diesem Fall eine Stöchiometrie von 1:1 für die Kristallisation eines Co-Kristalls notwendig. Die Struktur dieses Co-Kristalls $1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ LiBz}$ konnte ebenfalls mittels RKSA bestimmt werden. Die Struktur besteht, ähnlich wie Form A des Co-Kristalls $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$, ebenfalls aus Bändern. Lithium selbst ist 4-fach koor-

diniert, wie bei Form A von $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ ist ein Band aus kantenverknüpften Polyederpärchen aufgebaut. Die Tetraederpärchen sind durch zweizählige Benzoat Liganden miteinander zu diesen Bändern verknüpft. In Abb. 2.6 und Tab. 2.1 wird der Aufbau dieser Struktur anhand folgender Parameter mit der anderer Co-Kristalle von NaBz und KBz verglichen: a) Größe des Kations b) Verhältnis von HBz : Benzoat c) Art der Koordination der Carboxylgruppen (einzähnig oder zweizähnig) d) Verknüpfung benachbarter Polyeder. Die Größe des Kations bestimmt direkt die Koordinationszahl (KZ). Um die Koordinationsverhältnisse realisieren zu können, müssen alle Co-Kristalle kondensierte Polyederuntereinheiten realisieren. $1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ LiBz}$ und $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (Form A) sind hinsichtlich dieses Musters, abgesehen von der unterschiedlichen Koordinationszahl, sehr ähnlich. Beide enthalten Pärchen von kantenverknüpften Polyedern. Trotz der ähnlichen Kationengröße von Li^+ (2 \AA^3) zu Na^+ (3 \AA^3) bevorzugt Li^+ tetraedrische, Na^+ hingegen oktaedrische Koordination. Im polymorphen Co-Kristall von $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (Form B) hingegen ist der Kondensationsgrad der Polyeder erhöht und deswegen sind weniger zweizählige Liganden notwendig. Der $1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ KBz}$ Co-Kristall ist ebenfalls ähnlich zu Form B aus unendlich langen Stäbchen von kantenverknüpften Oktaedern aufgebaut. Jedoch sind diese wiederum untereinander zu Schichten verknüpft durch zweizählige Liganden.

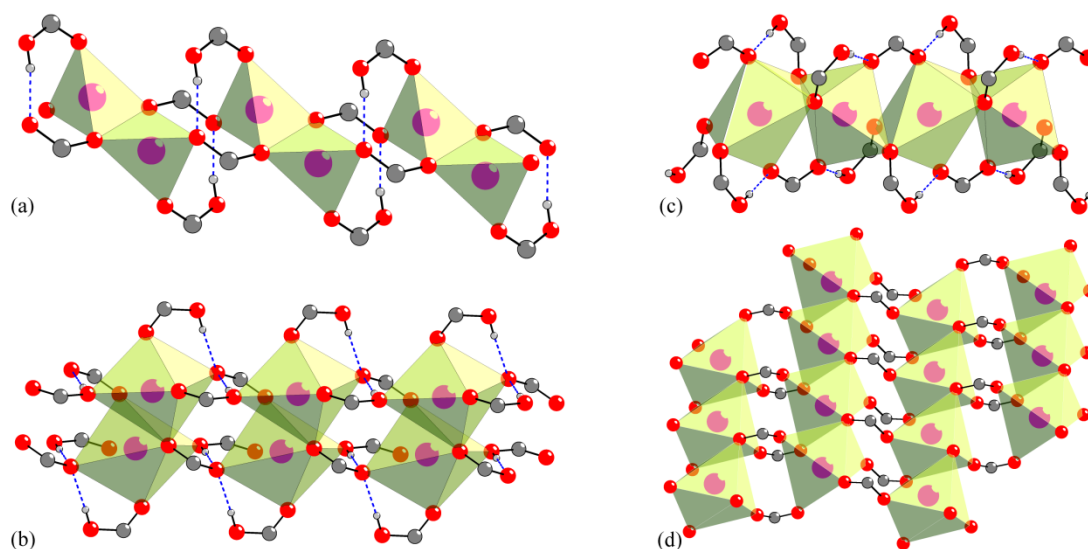


Abb. 2.6 Überblick über die Verknüpfung der Koordinationspolyeder in den Co-Kristallen: (a) $1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ LiBz}$ (b) $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (Form A) (c) $2 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ NaBz}$ (Form B) (d) $1 \text{ HBz} \cdot 1 \text{ KBz}$. Die Verknüpfung ist in der Tabelle jeweils zusammengestellt und verglichen. Der Übersichtlichkeit wegen werden die Phenylringe nicht gezeigt. (Copyright 2013 Wiley. Used with permission from *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, 2, 308-311.)

Tab. 2.1 Vergleich der Packung in den vier Co-Kristallen. (Copyright 2013 Wiley. Used with permission from *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, **2**, 308-311.)

| | 1 HBz · 1 LiBz | 2 HBz · 1 NaBz (Form A) | 2 HBz · 1 NaBz (Form B) | 1 HBz · 1 KBz |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Verhältnis HBz : Benzoat | 1:1 | 2:1 | 2:1 | 1:1 |
| Kation | Li ⁺ | Na ⁺ | Na ⁺ | K ⁺ |
| Volumen [Å ³] | 2 | 3 | 3 | 10 |
| KZ | 4 | 6 | 6 | 6 |
| Koordination | verzerrt tetraedrisch | verzerrt oktaedrisch | verzerrt oktaedrisch | verzerrt oktaedrisch |
| Verknüpfung der Polyeder | Dimere (1 Kantenverknüpfung) | Dimere (1 Kantenverknüpfung) | Stäbchen (2 Kantenverknüpfungen) | Stäbchen (2 Kantenverknüpfungen) |
| Sekundäre Baueinheit | Bänder | Bänder | Stangen | Schichten aus verknüpften Stangen |
| N [#] einzählige HBz Liganden | 1 | 1 | 4 | 0 |
| N [#] einzählige Bz ⁻ Liganden | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N [#] zweizählige HBz Liganden | 0 | 2 | 0 | 3* |
| N [#] zweizählige Bz ⁻ Liganden | 3 | 3 | 2 | 3* |

#Anzahl der Liganden des entsprechenden Typs pro Polyeder; *HBz/Bz⁻ nicht unterschieden

2.5. Einkristallstrukturen von Natriumbenzoat und Kaliumbenzoat

Das Koordinationsdilemma der beiden reinen Benzoatsalze wurde zuvor eingehend beschrieben. Kristalle ausreichender Qualität für eine Strukturbestimmung konnten aber letztlich durch langwierige Optimierung der Kristallisationsbedingungen erhalten werden. Langzeitiges Tempern (420°C; 5 Monate) knapp unterhalb des Zersetzungspunktes führte im Fall von NaBz zu geordneten kleinen nadelförmigen Kristallen. Durch die Verwendung sehr niedriger Übersättigungsraten (methanolische Lösung, Evaporation durch perforierten Deckel) ließ sich im Falle von KBz die Konzentration planarer Defekte soweit reduzieren, dass auch hier eine Strukturlösung möglich wurde (Abb. 2.7). In beiden Nahrungsergänzungsmitteln kommt es zu einer Art Mikrophasensegregation, einem Phänomen, welches bei Tensiden und Blockcopolymeren vorkommt und dort gut untersucht ist. Die Ursache hierfür liegt im amphiphilen Charakter des Moleküls. Die Carboxylgruppe entspricht so der polaren Kopfgruppe, während der Benzolrest die unpolare Schwanzgruppe, im Vergleich zu einem herkömmlichen Tensid, darstellt. Während NaBz hexagonal dichte Stabpackungen kolumnarer Strukturen realisiert, bildet KBz lamellare Mikrophasen aus.

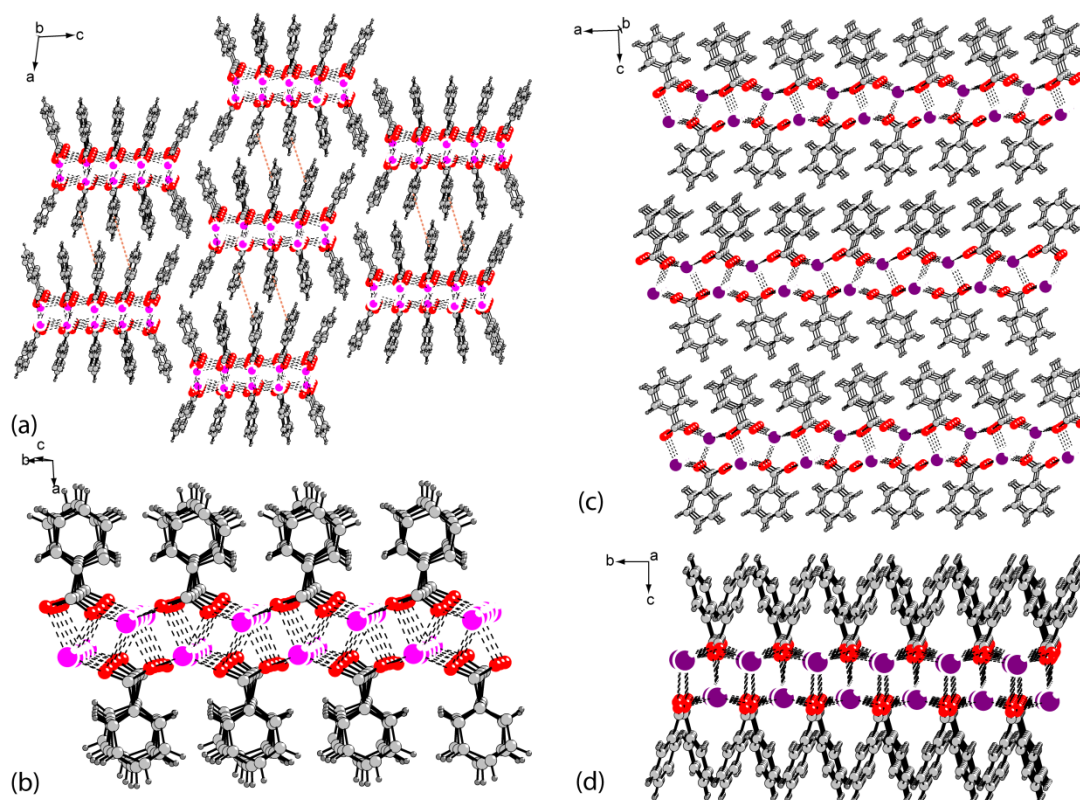


Abb. 2.7 Molekulare Packung in NaBz (linke Spalte) und KBz (rechte Spalte). (a) Näherungsweise hexagonale Packung von Bändern entlang der b -Achse. (b) Seitlicher Blick auf ein einzelnes Band. (c) Gestapelte Schichten entlang der c -Achse. (f) Seitlicher Blick auf eine einzelne Schicht. Die koordinativen Bindungen sind jeweils in schwarz gestrichelt.

2.6. Einfluss molekularer Defekte auf die Phasenumwandlung

Im Modellsystem Benzamid konnten durch die Optimierung der Kristallwachstumsbedingungen erfolgreich Einkristalle der metastabilen Form III kristallisiert werden. Diese machten eine eingehende Charakterisierung dieser Phase zum ersten Mal möglich. Die Lösungsmittelvermittelte Umwandlung von Form III nach Form I ist in Benzol aufgrund der deutlich geringeren Löslichkeit wesentlich langsamer als die in Wasser. Durch langsames Evaporieren einer Lösung von Benzamid in Benzol (0,05 M) konnte so eine mechanisch trennbare Mischung aus makroskopisch großen Einkristallen von Form I (Platten) und Form III (Nadeln) erhalten werden (vgl. Abb. 2.8). Mit diesen konnte die Kris-

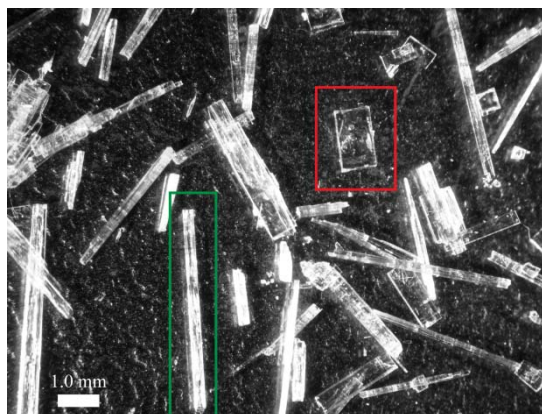


Abb. 2.8 Lichtmikroskopische Aufnahme des Kristallisats von Benzamid aus Benzol. Die mit roten Kästchen markierten Plättchen entsprechen der thermodynamisch stabilen Form I, während die mit grün markierten Kästchen Form III entsprechen. (Reprinted with permission from *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5365-5372. Copyright 2012 American Chemical Society.)

tallstruktur von Form III bestätigt werden. Durch die mechanische Separierung der Einkristalle von Form III war es möglich, diese mittels IR-Spektroskopie, Raman-Spektroskopie und DSC zum ersten Mal eingehend zu charakterisieren.

Beim Vergleich der DSC-Thermogramme trat interessanterweise ein zusätzlicher Peak vor dem Schmelzpeak bei Form I auf. Dieser konnte zunächst nicht erklärt werden und deutete auf eine mögliche enantiotrope Phasenumwandlung hin zu Form III. Durch weitere Analytik mittels temperaturabhängiger Pulverdiffraktometrie und DSC konnte jedoch eine solche eindeutig ausgeschlossen werden. MD-Simulationen konnten schließlich zeigen, dass nur Form I vor dem Aufschmelzen zusätzlich thermisch induzierte metastabile Defekte ausbildet (Abb. 2.9). Diese konnten mittels ^1H -SS-NMR Spektroskopie nachgewiesen werden. Dies ist das erste Mal, dass solche Defekte zum Einen direkt gemessen und zum Anderen theoretisch bestätigt wurden.

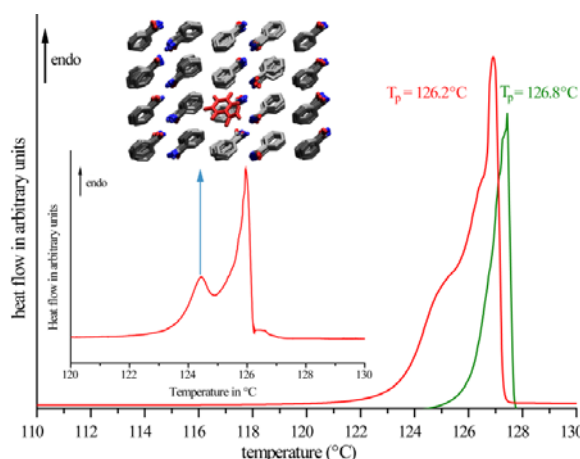


Abb. 2.9 DSC Thermogramme von Form I (rot) und Form III (grün) (Heizrate je 1 K/min). Form I besitzt vor dem endothermen Schmelzsignal eine breite Schulter. Diese kann bei genügend kleiner Heizrate (0,1 K/min) zu einem zusätzlichen Peak aufgelöst werden, welcher bei Form III nicht auftritt. Das Auftreten dieses Peaks ist auf zusätzliche thermisch induzierte metastabile Defekte zurückzuführen, was MD-Simulationen zeigten. (Reprinted with permission from *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5365-5372. Copyright 2012 American Chemical Society.)

3. Publikationen und Manuskripte

Folgende Publikationen und Manuskripte sind Bestandteile dieser Dissertation:

- Anhang A.1

Co-crystallisation of benzoic acid with sodium benzoate: the significance of stoichiometry

C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945-3950.

Darstellung des Eigenanteils:

Das Konzept der Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir erarbeitet. Alle praktischen Arbeiten und Messungen wurden von mir durchgeführt. Dr. Wolfgang Milius hat die Einkristallmessung durchgeführt und ausgewertet.

Die Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir verfasst.

Der Eigenanteil beläuft sich auf etwa 85%.

- Anhang A.2

Polymorphism in co-crystals: a metastable form of the ionic co-crystal 2 HBz · 1 NaBz crystallised by flash evaporation

C. Butterhof, K. Bärwinkel, J. Senker und J. Breu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 6744-6749.

Darstellung des Eigenanteils:

Das Konzept der Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir erarbeitet. Alle praktischen Arbeiten und Messungen wurden von mir durchgeführt. M. Sc. Kilian Bärwinkel und Prof. Jürgen Senker haben die DFT-D Rechnungen der Geometrieoptimierungen der beiden Phasen durchgeführt.

Die Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir verfasst.

Der Eigenanteil beläuft sich auf etwa 90%.

○ Anhang A.3

Influence of Cation Size on the Co-crystallisation of Benzoic Acid with Different Benzoates

C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, **2**, 308-311.

Das Konzept der Publikation wurde von Prof. Josef Breu, Dr. Wolfgang Milius und mir erarbeitet. Alle praktischen Arbeiten und Messungen wurden von mir durchgeführt.

Die Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir verfasst.

Der Eigenanteil beläuft sich auf etwa 90%.

○ Anhang A.4

Microphase Separation with Small Amphiphilic Molecules: Crystal Structure of Preservatives Sodium Benzoate (E 211) and Potassium Benzoate (E 212)

C. Butterhof, T. Martin, W. Milius und J. Breu, *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, **15**, 2816-2821.

Das Konzept der Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir erarbeitet. Alle praktischen Arbeiten, Messungen und Auswertungen wurden von mir durchgeführt. Bei der Einkristallstrukturlösung von Natriumbenzoat unterstützte mich Dr. Wolfgang Milius. Bei der Rietveld Verfeinerung von Natriumbenzoat half mir Thomas Martin.

Die Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir verfasst.

Der Eigenanteil beläuft sich auf etwa 80%.

○ Anhang A.5

Thermoanalytical Evidence of Metastable Molecular Defects in Form I of Benzamide

C. Butterhof, T. Martin, P. Ectors, D. Zahn, P. Niemietz, J. Senker, C. Näther und J. Breu, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5365-5372.

Darstellung des Eigenanteils:

Das Konzept der Publikation wurde von Prof. Josef Breu, Prof. Jürgen Senker, Prof. Dirk Zahn und mir erarbeitet. Die praktischen Arbeiten, einige Messungen und die Einkristallstrukturverfeinerung wurden von mir durchgeführt. M. Sc. Thomas Martin hat mit mir zusammen die temperaturabhängigen Pulverdiffraktogramme gemessen. Pharmazeut Philipp Ectors hat die MD-Simulationen und DFT-Rechnungen durchgeführt. Die SS-NMR Messungen und Auswertungen hat M. Sc. Paul Niemietz ausgeführt. Prof. Christian Näther hat die Thermoanalytik und Thermomikroskopie gemessen.

Die Publikation wurde von Prof. Josef Breu und mir verfasst. Prof. Christian Näther trug zum DSC-Teil, Prof. Dirk Zahn zum MD-Teil und Prof. Jürgen Senker zum NMR-Teil bei.

Der Eigenanteil beläuft sich auf etwa 66%.

4. Weitere Publikationen

Im Rahmen dieser Arbeit entstanden folgende weitere Veröffentlichungen, welche nicht Inhalt dieser kumulativen Dissertation sind:

- A. Baumgartner, C. Butterhof, S. Koch und J. Breu, *Clay Clay Miner.*, 2009, **57**, 271-277.
- J. Thun, L. Seyfarth, C. Butterhof, J. Senker, R.E. Dinnebier und J. Breu, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2435-2441.

5. Vorträge und Posterbeiträge

- **Polymorphism of Benzamide Molecular Crystals: Synthesis (Vortrag)**
C. Butterhof, T. Martin und J. Breu, 1. Treffen SPP 1415 in Bad Staffelstein (Kloster Banz), Juli 2010.
- **Kokristallisation von Benzoesäure mit Natriumbenzoat (Poster)**
C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, 15. Vortragstagung der GDCh Fachgruppe Festkörperchemie und Materialforschung in Berlin, September 2010.
- **Polymorphie von Benzamid-Molekülkristallen – Synthese (Vortrag und Poster)**
C. Butterhof, T. Martin und J. Breu, 1. Berichtskolloquium SPP 1415 in Boppard Oktober 2011.
- **Polymorphie von Benzamid-Molekülkristallen (Poster)**
C. Butterhof, T. Martin und J. Breu, in-situ-Workshop des SPP 1415 in Wismar, März 2012.
- **Polymorphism in Co-crystals: Co-crystallisation of Benzoic Acid with Sodium Benzoate (Poster)**
C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, 4th European Conference on Crystal Growth (ECCG4) in Glasgow, Juni 2012.
- **Neue polymorphe Form des Benzamids (Poster)**
C. Butterhof, T. Martin, I. Andrusenko, U. Kolb und J. Breu, 16. Vortragstagung der GDCh Fachgruppe Festkörperchemie und Materialforschung in Darmstadt, September 2012.
- **Polymorphism in the Ionic Co-Crystal 2 HBz · 1 NaBz (Poster)**
C. Butterhof und J. Breu, 16. Vortragstagung der GDCh Fachgruppe Festkörperchemie und Materialforschung in Darmstadt, September 2012.

6. Literaturverzeichnis

- 1 *Kristallographie*, W. Borchardt-Ott, Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- 2 *Chemie der Werkstoffe*, H. Briehl, B.G. Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden, 2008.
- 3 *Makromoleküle*, H. G. Elias, Wiley-VCH, 2003.
- 4 *Makromolekulare Chemie: Ein Lehrbuch für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler und Verfahrenstechniker*, M. D. Lechner, K. Gehrke und E. H. Nordmeier, Birkhäuser, 2003.
- 5 *Polymer Chemistry: An Introduction*, M. P. Stevens, Oxford University Press, 1999.
- 6 *Einführung in die Kristallographie*, W. Kleber, H. J. Bautsch, J. Böhm und D. Klimm, Verlag Technik Berlin, 1998.
- 7 *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, K. H. Bauer, K. H. Frömming und C. Führer, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2006.
- 8 *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, R. Hilfiker, Wiley-VCH Verlag Weinheim, Germany, 2006.
- 9 *Die Pharmaindustrie*, D. Fischer und J. Breitenbach, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2013.
- 10 *Solid-State Chemistry of Drugs*, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer und J. G. Stowell, SSCI Inc.: West Lafayette, IN, 1999.
- 11 *Fiedler - Encyclopedia of Excipients: for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*, H. P. Fiedler, Editio Cantor Verlag, 2007.
- 12 B. Campisi, D. Chicco, D. Vojnovic und R. Phan-Tan-Luu, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1998, **18**, 57-65.
- 13 H. Kalasz und I. Antal, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 2535-2563.
- 14 A. S. Narang, D. Desai und S. Badawy, *Pharm. Res.*, 2012, **29**, 2660-2683.
- 15 R. G. Strickley, *Pharm. Res.*, 2004, **21**, 201-230.
- 16 C. B. Aakeröy, *Acta Cryst. B*, 1997, **53**, 569-586.
- 17 G. R. Desiraju, *J. Chem. Sci.*, 2010, **122**, 667-675.
- 18 S. Datta und D. J. W. Grant, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, **3**, 42-57.
- 19 C. P. Adams und V. V. Brantner, *Health Affair.*, 2006, **25**, 420-428.
- 20 *Development and Control of Medicines and Medical Devices*, R. J. Harman, Pharmaceutical Press, 2004.

- 21 A. P. Lea und D. Faulds, *Drugs*, 1996, **52**, 541-546.
- 22 J. O. Henck, U. J. Griesser und A. Burger, *Pharm. Ind.*, 1997, **59**, 165-169.
- 23 A. S. Raw, M. S. Furness, D. S. Gill, R. C. Adams, F. O. Holcombe und L. X. Yu, *Adv. Drug Deliver Rev.*, 2004, **56**, 397-414.
- 24 J. Haleblia und W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 1969, **58**, 911-929.
- 25 E. Mitscherlich, *Ann. Chim. Phys.*, 1822, **19**, 350-419.
- 26 F. Wöhler und J. von Liebig, *Ann. Pharm.*, 1832, **3**, 249-282.
- 27 A. Grunenberg, J. O. Henck und H. W. Siesler, *Int. J. Pharm.*, 1996, **129**, 147-158.
- 28 A. Burger und C. van den Boom, *Mikrochim. Acta*, 2000, **135**, 63-69.
- 29 U. J. Griesser, D. Weigand, J. M. Rollinger, M. Haddow und E. Gstrein, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2004, **77**, 511-522.
- 30 E. Nauha, H. Saxell, M. Nissinen, E. Kolehmainen, A. Schäfer und R. Schlecker, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 2536-2547.
- 31 E. Nauha, A. Ojala, M. Nissinen und H. Saxell, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 4956-4964.
- 32 G. W. Stockton, R. Godfrey, P. Hitchcock, R. Mendelsohn, P. C. Mowery, S. Rajan und A. F. Walker, *J. Chem. Soc. Perk. T. 2*, 1998, 2061-2071.
- 33 M. U. Schmidt, D. W. M. Hofmann, C. Buchsbaum und H. J. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1313-1317.
- 34 C. H. Chang, R. M. Christie und G. M. Rosair, *Dyes Pigments*, 2009, **82**, 147-155.
- 35 P. Erk, *Curr. Opin. Solid. St. M.*, 2001, **5**, 155-160.
- 36 T. Kinuta, T. Sato, N. Tajima, Y. Matsubara, M. Miyazawa und Y. Imai, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 1016-1020.
- 37 C. P. Price, A. L. Grzesiak, J. W. Kampf und A. J. Matzger, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 1021-1025.
- 38 S. Blumstengel, A. Borghesi, L. Antolini, M. Jandke und P. Strohriegl, *Synthetic Met.*, 2001, **124**, 245-247.
- 39 P. Munshi, B. W. Skelton, J. J. McKinnon und M. A. Spackman, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 197-206.
- 40 M. Giffard, N. Mercier, B. Gravouelle, E. Ripaud, J. Luc und B. Sahraoui, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 968-971.

-
- 41 S. P. Thomas, K. Nagarajan und T. N. G. Row, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 10559-10561.
- 42 T. V. Timofeeva, V. N. Nesterov, R. D. Clark, B. Penn, D. Frazier und M. Y. Antipin, *J. Mol. Struct.*, 2003, **647**, 181-202.
- 43 A. Zabara, I. Amar-Yuli und R. Mezzenga, *Langmuir*, 2011, **27**, 6418-6425.
- 44 P. K. Tarafdar und M. J. Swamy, *Chem. Phys. Lipids*, 2009, **162**, 25-33.
- 45 G. Mazzanti, S. E. Guthrie, E. B. Sirota, A. G. Marangoni und S. H. J. Idziak, *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4**, 1303-1309.
- 46 N. Garti, D. Libster und A. Aserin, *Food Funct.*, 2012, **3**, 700-713.
- 47 C. Loisel, G. Keller, G. Lecq, C. Bourgaux und M. Ollivon, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1998, **75**, 425-439.
- 48 O. Jovanovic, D. J. Karlovic und J. Jakovljevic, *Acta Aliment. Hung.*, 1995, **24**, 225-239.
- 49 P. Fryer und K. Pinschower, *Mrs Bull.*, 2000, **25**, 25-29.
- 50 *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, A. D. McNaught und A. Wilkinson, Royal Society of Chemistry Cambridge, 1997.
- 51 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. H. Stahl und C. G. Wermuth, Wiley-VCH, 2008.
- 52 J. C. Espinosa-Lara, D. Guzman-Villanueva, J. I. Arenas-Garcia, D. Herrera-Ruiz, J. Rivera-Islas, P. Roman-Bravo, H. Morales-Rojas und H. Höpfl, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **13**, 169-185.
- 53 U. J. Griesser und A. Burger, *Int. J. Pharm.*, 1995, **120**, 83-93.
- 54 G. A. Stephenson, E. G. Groleau, R. L. Kleemann, W. Xu und D. R. Rigsbee, *J. Pharm. Sci.*, 1998, **87**, 536-542.
- 55 R. L. Te, U. J. Griesser, K. R. Morris, S. R. Byrn und J. G. Stowell, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 997-1004.
- 56 K. R. Seddon, *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4**, 1087.
- 57 G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4**, 1089-1090.
- 58 J. Bernstein, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 1661-1662.
- 59 A. D. Bond, *CrystEngComm*, 2007, **9**, 833-834.
- 60 G. R. Desiraju, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 466-467.
- 61 J. D. Dunitz, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 506.
- 62 *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, J. Wouters und L. Quéré, Royal Society of Chemistry, 2011.

- 63 *Solid State Chemistry - An Introduction*, L. E. Smart und E. A. Moore, Taylor & Francis Group, 2005.
- 64 P. K. Goswami, R. Thaimattam und A. Ramanan, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **13**, 360-366.
- 65 J. Senker und E. Rössler, *Chem. Geol.*, 2001, **174**, 143-156.
- 66 A. Ha, I. Cohen, X. L. Zhao, M. Lee und D. Kivelson, *J. Phys. Chem-US*, 1996, **100**, 1-4.
- 67 K. Winkel, W. Hage, T. Loerting, S. L. Price und E. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13863-13871.
- 68 O. Mishima, *J Chem. Phys.*, 2007, **126**, 244507.
- 69 E. Elacqua, D.-J. Bucar, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang und L. R. MacGillivray, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **13**, 393-403.
- 70 S. L. Childs, G. P. Stahly und A. Park, *Mol. Pharm.*, 2007, **4**, 323-338.
- 71 *Advanced Pharmaceutical Solids*, J. T. Carstensen, Marcel Dekker, Inc., 2001.
- 72 A. V. Trask, W. D. S. Motherwell und W. Jones, *Int. J. Pharm.*, 2006, **320**, 114-123.
- 73 P. Guerrieri, K. Jarring und L. S. Taylor, *J. Pharm. Sci.*, 2010, **99**, 3719-3730.
- 74 S. Sugimoto, T. Niwa, Y. Nakanishi und K. Danjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 2012, **60**, 325-333.
- 75 E. Merisko-Liversidge und G. G. Liversidge, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2011, **63**, 427-440.
- 76 T. Niwa, Y. Nakanishi und K. Danjo, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2010, **41**, 78-85.
- 77 M. A. Perrin, M. A. Neumann, H. Elmaleh und L. Zaske, *Chem. Commun.*, 2009, 3181-3183.
- 78 M. Haisa, S. Kashino und H. Maeda, *Acta Crystallogr. B*, 1974, **30**, 2510-2512.
- 79 M. Haisa, S. Kashino, R. Kawai und H. Maeda, *Acta Crystallogr. B*, 1976, **32**, 1283-1285.
- 80 G. Nichols und C. S. Frampton, *J. Pharm. Sci.*, 1998, **87**, 684-693.
- 81 S. L. Wang, S. Y. Lin und Y. S. Wei, *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, **50**, 153-156.
- 82 S. Karki, T. Friscic, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day und W. Jones, *Adv. Mater.*, 2009, **21**, 3905-3909.
- 83 *Lexikon der Pharmazie*, S. Ebel und H. J. Roth, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987.

-
- 84 *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*, U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach und W. Schunack, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2003.
- 85 R. Banerjee, P. M. Bhatt, N. V. Ravindra und G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 2299-2309.
- 86 D. P. Elder und D. J. Snodin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2009, **61**, 269-278.
- 87 D. P. Elder, E. Delaney, A. Teasdale, S. Eyley, V. D. Reif, K. Jacq, K. L. Facchine, R. S. Oestrich, P. Sandra und F. David, *J. Pharm. Sci.*, 2010, **99**, 2948-2961.
- 88 A. T. M. Serajuddin, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2007, **59**, 603-616.
- 89 A. K. Mitra, L. K. Ghosh und B. K. Gupta, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1993, **19**, 971-980.
- 90 R. Nair, S. Gonen und S. W. Hoag, *Int. J. Pharm.*, 2002, **240**, 11-22.
- 91 D. Singhal und W. Curatolo, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2004, **56**, 335-347.
- 92 D. R. Weyna, M. L. Cheney, N. Shan, M. Hanna, M. J. Zaworotko, V. Sava, S. J. Song und J. R. Sanchez-Ramos, *Mol. Pharm.*, 2012, **9**, 2094-2102.
- 93 A. Bak, A. Gore, E. Yanez, M. Stanton, S. Tufekcic, R. Syed, A. Akrami, M. Rose, S. Surapaneni, T. Bostick, A. King, S. Neervannan, D. Ostovic und A. Koparkar, *J. Pharm. Sci.*, 2008, **97**, 3942-3956.
- 94 R. Chadha, A. Saini, P. Arora und S. Bhandari, *Crit. Rev. Ther. Drug*, 2012, **29**, 183-218.
- 95 J. M. Chen, Z. Z. Wang, C. B. Wu, S. Li und T. B. Lu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 6221-6229.
- 96 M. L. Cheney, D. R. Weyna, N. Shan, M. Hanna, L. Wojtas und M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.*, 2011, **100**, 2172-2181.
- 97 D. J. Good und N. Rodriguez-Hornedo, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2252-2264.
- 98 M. S. Jung, J. S. Kim, M. S. Kim, A. Alhalaweh, W. Cho, S. J. Hwang und S. P. Velaga, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, **62**, 1560-1568.
- 99 S. Miyazaki, M. Nakano und T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, **23**, 552-558.
- 100 N. J. Babu und A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 2662-2679.
- 101 B. C. Hancock und M. Parks, *Pharm. Res.*, 2000, **17**, 397-404.
- 102 S. B. Murdande, M. J. Pikal, R. M. Shanker und R. H. Bogner, *Pharm. Res.*, 2010, **27**, 2704-2714.
- 103 S. B. Murdande, M. J. Pikal, R. M. Shanker und R. H. Bogner, *J. Pharm. Sci.*, 2011, **100**, 4349-4356.

- 104 N. Blagden, M. de Matas, P. T. Gavan und P. York, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2007, **59**, 617-630.
- 105 G. M. Day, *Crystallogr. Rev.*, 2011, **17**, 3-52.
- 106 *Polymorphism in Molecular Crystals*, J. Bernstein, Clarendon Press Oxford, 2002.
- 107 D. E. Braun, T. Gelbrich, V. Kahlenberg, G. Laus, J. Wieser und U. J. Griesser, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 1677-1685.
- 108 S. Rane, K. Ahmed, S. Salunke-Gawali, S. B. Zaware, D. Srinivas, R. Gonnade und M. Bhadbhade, *J. Mol. Struct.*, 2008, **892**, 74-83.
- 109 P. Munshi und T. N. G. Row, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 708-718.
- 110 S. SeethaLekshmi und T. N. G. Row, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 4283-4289.
- 111 D. Grillo, G. Polla und D. Vega, *J. Pharm. Sci.*, 2012, **101**, 541-551.
- 112 A. P. Ayala, M. W. C. Caetano, S. B. Honorato, J. Mendes, H. W. Siesler, S. N. Faudone, S. L. Cuffini, F. T. Martins, C. C. P. da Silva und J. Ellena, *J. Raman Spectrosc.*, 2012, **43**, 263-272.
- 113 A. Gavezzotti, *Model. Simul. Mater. Sc.*, 2002, **10**, R1-R29.
- 114 D. A. Bardwell, C. S. Adjiman, Y. A. Arnautova, E. Bartashevich, S. X. M. Boerrigter, D. E. Braun, A. J. Cruz-Cabeza, G. M. Day, R. G. Della Valle, G. R. Desiraju, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, M. B. Ferraro, D. Grillo, M. Habgood, D. W. M. Hofmann, F. Hofmann, K. V. J. Jose, P. G. Karamertzanis, A. V. Kazantsev, J. Kendrick, L. N. Kuleshova, F. J. J. Leusen, A. V. Maleev, A. J. Misquitta, S. Mohamed, R. J. Needs, M. A. Neumann, D. Nikylov, A. M. Orendt, R. Pal, C. C. Pantelides, C. J. Pickard, L. S. Price, S. L. Price, H. A. Scheraga, J. van de Streek, T. S. Thakur, S. Tiwari, E. Venuti und I. K. Zhitkov, *Acta Crystallogr. B*, 2011, **67**, 535-551.
- 115 G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt und P. Verwer, *Acta Crystallogr. B*, 2005, **61**, 511-527.
- 116 G. M. Day, T. G. Cooper, A. J. Cruz-Cabeza, K. E. Hejczyk, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, J. S. Tan, R. G. Della Valle, E. Venuti, J. Jose, S. R. Gadre, G. R. Desiraju, T. S. Thakur, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B.

- Ferraro, D. W. M. Hofmann, M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, S. L. Price, A. J. Misquitta, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, J. van de Streek, A. K. Wolf und B. Schweizer, *Acta Crystallogr. B*, 2009, **65**, 107-125.
- 117 J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer und D. E. Williams, *Acta Crystallogr. B*, 2000, **56**, 697-714.
- 118 W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer und D. E. Williams, *Acta Crystallogr. B*, 2002, **58**, 647-661.
- 119 A. V. Kazantsev, P. G. Karamertzanis, C. S. Adjiman, C. C. Pantelides, S. L. Price, P. T. A. Galek, G. M. Day und A. J. Cruz-Cabeza, *Int. J. Pharm.*, 2011, **418**, 168-178.
- 120 S. L. Price, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2004, **56**, 301-319.
- 121 S. R. Vippagunta, H. G. Brittain und D. J. W. Grant, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2001, **48**, 3-26.
- 122 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H. G. Brittain, Informa Helthcare New York, 2009.
- 123 A. Burger und R. Ramberger, *Mikrochim. Acta*, 1979, **2**, 273-316.
- 124 A. Burger und R. Ramberger, *Mikrochim. Acta*, 1979, **2**, 259-271.
- 125 A. Burger, *Pharm. Int.*, 1982, **3**, 158-163.
- 126 P. G. Vekilov, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 5007-5019.
- 127 *Crystallization*, J. W. Mullin, Butterworth Heinemann Oxford, 2001.
- 128 K. Roth, *Chemie in unserer Zeit*, 2006, **40**, 398-406.
- 129 Thun, J.: Konzertierter Ansatz zur Untersuchung von Polymorphie - Experiment und Simulation, *Dissertation*, Universität Bayreuth, 2008.
- 130 W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.*, 1897, **22**, 289-330.
- 131 *From Molecules to Crystallizers - An Introduction to Crystallization*, R. J. Davey und J. Garside, Oxford University Press, 2000.
- 132 K. Chow, H. H. Y. Tong, S. Lum und A. H. L. Chow, *J. Pharm. Sci.*, 2008, **97**, 2855-2877.

133 Richtlinie der FDA:

<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/default.htm>

- 134 J. Thun, L. Seyfarth, J. Senker, R. E. Dinnebier und J. Breu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 6729-6731.
- 135 J. Breu, W. Seidl, D. Huttner und F. Kraus, *Chem-Eur. J.*, 2002, **8**, 4454-4460.
- 136 C. P. M. Roelands, S. F. Jiang, M. Kitamura, J. H. ter Horst, H. J. M. Kramer und P. J. Jansens, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 955-963.
- 137 L. Orola, M. V. Veidis, I. Sarcevica, A. Actins, S. Belyakov und A. Platonenko, *Int. J. Pharm.*, 2012, **432**, 50-56.
- 138 O. Mayans, M. Scott, I. Connerton, T. Gravesen, J. Benen, J. Visser, R. Pickersgill und J. Jenkins, *Structure*, 1997, **5**, 677-689.
- 139 Y. Lian und N. G. Kingman, *J. Pharm. Sci.*, 2002, **91**, 2367-2375.
- 140 C. S. Towler, T. L. Li, H. Wikstrom, D. M. Remick, M. V. Sanchez-Felix und L. S. Taylor, *Mol. Pharm.*, 2008, **5**, 946-955.
- 141 P. Tong, L. S. Taylor und G. Zografi, *Pharm. Res.*, 2002, **19**, 649-654.
- 142 J. Aaltonen, M. Alleso, S. Mirza, V. Koradia, K. C. Gordon und J. Rantanen, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009, **71**, 23-37.
- 143 R. Hilfiker, J. Berghausen, F. Blatter, S. M. De Paul, M. Szelagiewicz und M. Von Raumer, *Chim. Oggi*, 2003, **21**, 75.
- 144 L. Kumar, A. Amin und A. K. Bansal, *Drug Discov. Today*, 2007, **12**, 1046-1053.
- 145 T. Kojima, S. Onoue, N. Murase, F. Katoh, T. Mano und Y. Matsuda, *Pharm. Res.*, 2006, **23**, 806-812.
- 146 A. Alhalaweh, S. George, S. Basavoju, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi und S. P. Velaga, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 5078-5088.
- 147 S. L. Morisette, O. Almarsson, M. L. Peterson, J. F. Remenar, M. J. Read, A. V. Lemmo, S. Ellis, M. J. Cima und C. R. Gardner, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2004, **56**, 275-300.
- 148 J. F. Remenar, J. M. MacPhee, B. K. Larson, V. A. Tyagi, J. H. Ho, D. A. McIlroy, M. B. Hickey, P. B. Shaw und O. Almarsson, *Org. Process Res. Dev.*, 2003, **7**, 990-996.
- 149 W. Beckmann, *Org. Process Res. Dev.*, 2000, **4**, 372-383.

-
- 150 H. Miura, T. Ushio, K. Nagai, D. Fujimoto, Z. Lepp, H. Takahashi und R. Tamura, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 959-965.
- 151 M. Müller, U. Meier, D. Wieckhusen, R. Beck, S. Pfeffer-Hennig und R. Schneeberger, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **6**, 946-954.
- 152 S. Rohani, S. Horne und K. Murthy, *Org. Process Res. Dev.*, 2005, **9**, 858-872.
- 153 P. Barrett und B. Glennon, *Chem. Eng. Res. Des.*, 2002, **80**, 799-805.
- 154 C. J. Brown und X. W. Ni, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 2944-2949.
- 155 N. Doki, H. Seki, K. Takano, H. Asatani, M. Yokota und N. Kubota, *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4**, 949-953.
- 156 K. Chadwick, A. Myerson und B. Trout, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 6625-6627.
- 157 M. Campione, A. Sassella, M. Moret, A. Papagni, S. Trabattoni, R. Resel, O. Lengyel, V. Marcon und G. Raos, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 13378-13387.
- 158 R. Hiremath, J. A. Basile, S. W. Varney und J. A. Swift, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 18321-18327.
- 159 M. J. Prakash, P. Raghavaiah, Y. S. R. Krishna und T. R. Radhakrishnan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3969-3972.
- 160 K. Allen, R. J. Davey, E. Ferrari, C. Towler, G. J. Tiddy, M. O. Jones und R. G. Pritchard, *Cryst. Growth Des.*, 2002, **2**, 523-527.
- 161 H. Furedi-Milhofer, N. Garti und A. Kamyshny, *J. Cryst. Growth*, 1999, **198**, 1365-1370.
- 162 A. Kogan, I. Popov, V. Uvarov, S. Cohen, A. Aserin und N. Garti, *Langmuir*, 2008, **24**, 722-733.
- 163 J. Yano, H. Furedi-Milhofer, E. Wachtel und N. Garti, *Langmuir*, 2000, **16**, 10005-10014.
- 164 E. Ruther, F. Schreyger und U. Vogtle-Junkert, *Psychopharmakotherapie*, 2007, **14**, 3.
- 165 R. M. Pinder, R. N. Brogden, P. R. Sawyer, T. M. Speight und G. S. Avery, *Drugs*, 1976, **12**, 81-131.
- 166 L. Kim, F. H. Hochberg, A. F. Thornton, G. R. Harsh, H. Patel, D. Finkelstein und D. N. Louis, *J. Neurosurg.*, 1996, **85**, 602-607.
- 167 E. Luck, *Zbl. Bakt. Mik. Hyg. B.*, 1985, **180**, 311-318.
- 168 B. R. Penfold und J. C. B. White, *Acta Cryst.*, 1959, **12**, 130-135.
- 169 W. I. F. David, K. Shankland, C. R. Pulham, N. Blagden, R. J. Davey und M. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 7032-7035.

- 170 J. Thun, L. Seyfarth, C. Butterhof, J. Senker, R. E. Dinnebier und J. Breu, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2435-2441.
- 171 G. A. Sim, J. M. Robertson und T. H. Goodwin, *Acta Cryst.*, 1955, **8**, 157-164.
- 172 D. A. Plattner, W. Petter und D. Seebach, *Chimia*, 1994, **48**, 138-141.
- 173 H. J. Flammersheim, *Krist. Tech.*, 1974, **9**, 299-311.
- 174 H. J. Flammersheim, *Krist. Tech.*, 1974, **9**, 313-326.
- 175 H. J. Flammersheim, *J. Therm. Anal.*, 1975, **7**, 571-585.
- 176 Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006:
<http://www.carlroth.com/media/de-de/sdpdf/P738.PDF>
- 177 Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006:
<http://www.carlroth.com/media/de-de/sdpdf/8548.PDF>
- 178 www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/BENZOATES.pdf
- 179 A. V. Trask, N. Shan, W. D. S. Motherwell, W. Jones, S. H. Feng, R. B. H. Tan und K. J. Carpenter, *Chem. Commun.*, 2005, 880-882.
- 180 A. V. Trask, W. D. S. Motherwell und W. Jones, *Chem. Commun.*, 2004, 890-891.
- 181 *Crystallization Processes: Molecular aspects of the polymorphic crystallization of amino acids and lipids*, M. Kitamura, S. Ueno und K. Sato, Wiley Series in Solution Chemistry, 1998.
- 182 B. Civalleri, C. M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano und P. Ugliengo, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 405-410.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. Josef Breu für die Bereitstellung des interessanten Themas, der sehr guten Ausstattung am Lehrstuhl, der sehr guten Betreuung sowie den oft intensiven und meist zielführenden Diskussionen danken. Danke für das mir stets entgegengebrachte Vertrauen.

Dr. Wolfgang Milius danke ich für seine vielfältige Unterstützung. Er war immer offen und gleich da, als ich Hilfe benötigt habe, gleich ob es um Fragen chemischer oder kristallographischer Art ging.

Ich danke Herrn Dr. Jürgen Thun für seine stetige Offenheit und Diskussionsbereitschaft meinen Fragen hinsichtlich Polymorphie und Kristallisation gegenüber.

Dank all meinen Laborkollegen Lena Geiling, Michael Schrempf, Thomas Martin und Kilian Bärwinkel herrschte im BZKG Labor meist eine lockere Stimmung und gute Laune. Der abwechslungsreiche BZKG Sport wird mir stets in Erinnerung bleiben.

Für die Unterstützung und großartige Diskussionsbereitschaft in wissenschaftlichen Fragen sowie weit darüber hinaus möchte ich mich beim ganzen Lehrstuhl der AC I, auch insbesondere bei Sebastian Koch, Josef Hausner, Dr. Wolfgang Milius, Matthias Stöter, Dr. Hussein Kalo, Thomas Martin, Bernd Putz, Lena Geiling und Markus Herling.

Weiterhin danke ich allen technischen Angestellten Lena Geiling, Bernd Putz, Beate Bojer und Dieter Will für die durchgeführten Messungen, sowie auch den Sekretärinnen Petra Seidler und Iris Raithel für die Hilfe mit den zahllosen Formularen und vielem mehr.

Dr. Markus Drechsler möchte ich für die durchgeführten TEM Messungen danken.

Weiterhin danke ich den Mechanik und Elektronik Werkstätten der Universität Bayreuth für ihren Einsatz und den Bau von Geräten rund um das Thema Cryo Spin Coating.

Eine große Unterstützung in den einzelnen Projekten waren die stets diskussionsfreudigen und engagierten Kooperationspartner:

Universität Bayreuth, Anorganische Chemie III (Prof. Dr. Jürgen Senker, Paul Niemietz und Kilian Bärwinkel) für NMR Messungen und vieles mehr.

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Anorganische Festkörperchemie I (Prof. Dr. Wolfgang Bensch und Dr. Nicole Pienack) für die Vorbereitung und Hilfe bei den Messungen am DESY.

Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für hochauflösende Elektronenmikroskopie (Dr. Ute Kolb und Iryna Andrusenko) für die durchgeführte ADT Elektronenbeugung.

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Festkörper- und Koordinationschemie (Prof. Dr. Christian Näther) für die Durchführung und Diskussion der Messungen um Benzamid Form III.

Universität Paderborn, Physikalische Chemie (Prof. Dr. Klaus Huber und Dr. Todor Hikov) für die Messung und Diskussion der Lichtstreuexperimente.

Karlsruher Institut für Technologie (Prof. Dr. Michael Türk, Dr. Eugenia Breininger, Sabrina Müller und Nina Teubner) für die Durchführung von RESS Experimenten.

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Dirk Zahn und Philipp Ectors) für die Computersimulationen und deren Diskussion.

Eine gute Unterstützung waren auch alle Mitarbeiterpraktikanten (Inna Dewald, Pia Ruckdeschel, Janina Lauer, Liyao Wang, Julia Stöckl, Christina Kuhn, Katharina Jörg, Natascha Weiß, Martin Völkel und Anja Wunder).

Meinen Eltern und Britta gilt mein größter Dank. Meinen Eltern danke ich zunächst für die Unterstützung während der gesamten Ausbildung und dank Britta konnten auch die schwierigsten Phasen in der Doktorarbeit mühelos überstanden werden.

Anhang

Anhang A.1

Co-crystallisation of benzoic acid with sodium benzoate: the significance of stoichiometry

C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945-3950. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry

Cite this: *CrystEngComm*, 2012, 14, 3945–3950www.rsc.org/crystengcomm

PAPER

Co-crystallisation of benzoic acid with sodium benzoate: the significance of stoichiometry†

Christian Butterhof, Wolfgang Milius and Josef Breu*

Received 9th February 2012, Accepted 16th March 2012

DOI: 10.1039/c2ce25185j

Currently the synthesis of co-crystals is receiving considerable attention. We studied co-crystallisation of benzoic acid with sodium benzoate in different ratios and with different crystallisation techniques. A crystalline co-crystal, composed of two equivalents of benzoic acid and one equivalent of sodium benzoate (2 HBz·1 NaBz) could be identified and structurally characterised. By concomitant coordination of benzoate and benzoic acid the coordination needs of the cation could be satisfied. However, even with a 2 : 1 ratio, an octahedral environment could only be realised by sharing an edge in a dimer. The dimers are connected to one-dimensional tapes which in turn are packed in a distorted hexagonal arrangement. Only with a ratio of two neutral benzoic acid ligands and one benzoate can the coordination requirements of the sodium cation and charge neutrality be assured at the same time.

Introduction

In the field of crystal engineering, co-crystals have received increasing attention over the last decade. In particular, co-crystals of active pharmaceutical ingredients with small organic molecules are of interest.^{1–4} Physical properties like solubility, dissolution rate, melting point, moisture sorption tendency and compressibility affect the bioavailability, design, manufacturing, and the stability of the resultant dosage form. Despite high interest in co-crystals, the number of reported and characterised co-crystals is rather low (0.45%) in comparison with “normal” one-component molecular crystals as pointed out recently by Shan and Zaworotko.³ Along with the increasing interest in co-crystallisation a debate arose in the literature regarding the term co-crystal itself.^{5–8} It is now commonly accepted that co-crystals are built up by at least two components which are solid under ambient conditions. Some authors restrict the second component to neutral molecules but others include systems where acid–base reactions occur between the constituents, the so called “salt-co-crystal continuum”.⁹ Furthermore some ionic co-crystal systems have been characterised.^{10,11}

Different approaches have been taken to synthesise co-crystals. A popular route to incorporate both components into a single phase is slow evaporation from solution which contains stoichiometric amounts of the so-called co-crystal formers. Mechanochemical techniques also proved suitable; herein probably the easiest and most frequently applied method is the solvent-drop-grinding technique.^{12,13} We investigated the

co-crystallisation of benzoic acid (HBz) and its corresponding sodium salt (NaBz) in different ratios and with different crystallisation methods. Both species are widely used as preservatives in the food industry.¹⁴ Interestingly, this is a system where actually the co-crystals are easily accessible while the pure salt, NaBz, does not crystallise well. Therefore, until now the crystal structure of NaBz could not be solved and refined, despite the rather simple molecular structure. Suitable single crystals for crystal X-ray crystallography could not be obtained. Moreover, the powder diffraction pattern (Fig. 7) is not well resolved and rather featureless, indicating massive structural disorder. Additionally, the NaBz structure seems to lack three-dimensional translational symmetry as indicated by a featureless PXRD trace of NaBz, which hampers indexing. One reason for the retarded crystallisation behaviour may be related to the simple 1 : 1 stoichiometry. In order to realise the common 6-fold coordination for sodium, the coordination polyhedra would have to be connected in part by shared edges, even if the carboxylate group would act as bidentate ligand. Unfortunately, the large ratio of the volume of the benzoate anion compared with the sodium cation¹⁵ makes edge sharing difficult. In any case, for NaBz indexing and hence structure solution proved impossible up to now. A hydrate of NaBz is also reported but lacks structural characterisation probably for the same reasons.¹⁶ Another interesting feature of NaBz is the formation of a smectic liquid crystal phase upon heating above 430 °C.¹⁷

Contrary to NaBz, the crystal structure of HBz was determined over 55 years ago.¹⁸ In this crystal structure hydrogen bonded HBz dimers can be found. We were interested in the co-crystallisation of both NaBz and HBz and particularly in studying the modes by which sodium satisfies its coordination needs and how this changes the hydrogen bonding motif as compared to pure HBz.

Inorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany. E-mail: josef.breu@uni-bayreuth.de; Fax: +49 921 55-2788; Tel: +49 921 55-2530

† CCDC reference number 865834. For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c2ce25185j

The benzoic acid–sodium benzoate co-crystal system

In the year 1974 Flammersheim determined the physicochemical properties of the system sodium benzoate–benzoic acid.¹⁹ Three “complexes” – as he named it at that time – between NaBz and HBz were described and characterised by powder X-ray diffraction (PXRD), X-ray single crystal diffraction, infrared (IR) spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC) measurements. The composition of the first “complex” was determined to be 2 HBz·1 NaBz. It could be crystallised from solution as well as by tribochemical crystallisation methods. For reasons not known, unfortunately, Flammersheim failed to determine the crystal structure,¹⁹ despite successful indexing ($a = 22.29(7)$ Å; $b = 14.55(5)$ Å; $c = 5.89(2)$ Å; $\beta = 98^\circ$, space group to $P2_1/n$). Furthermore, a transition of this “2 : 1-complex” to a “high temperature modification” was described. This phase transition was claimed to occur upon heating the crystals to 120 °C. Finally, Flammersheim also reported a second “complex” with the composition 1 HBz·2 NaBz.

In a recent article Brittain described the co-crystallisation of HBz with NaBz in a 1 : 1 stoichiometric ratio.²⁰ The characterisation of the 1 : 1 stoichiometric product was performed by PXRD, DSC, Fourier-transform infrared (FTIR) and Raman spectroscopy. PXRD, however, was only interpreted in a “qualitative way” by comparing patterns, but no indexing or even structure solution was offered.

Results and discussion

We investigated the co-crystallisation of HBz with NaBz by systematically varying the ratios, crystallisation methods and solvents. Both solvent evaporation crystallisation as well as the popular method of solvent-drop-grinding were performed. We used two different solvents, dry methanol and ethanol–water (4 : 1/v : v). In the case of methanol the grinding procedure was performed within a glove box under dry nitrogen atmosphere to avoid the formation of possible hydrates (for details see experimental section). Solvent evaporation crystallisation yielded single crystals of good quality with stoichiometry 2 HBz·1 NaBz.

While solvent-drop-grinding in pure water yielded the same co-crystal, grinding had to be increased significantly to more than 60 min for complete conversion. Shorter grinding times gave mixtures of HBz and NaBz together with the 2 HBz·1 NaBz co-crystal. Most likely, the reason for the slower conversion is the poor solubility of HBz in water (~ 2.85 g l^{−1} at 20 °C).²¹ The co-crystal can even be obtained tribochemically without solvent as Flammersheim showed.¹⁹

Crystal structure of the 2 HBz·1 NaBz co-crystal

A co-crystal of the composition 2 HBz·1 NaBz (two neutral benzoic acid molecules per Na-benzoate) is formed in solution as well as by mechanochemical solvent drop grinding (see solvent-drop-grinding section). The largest and best single crystals could be grown by slowly evaporating a solution of an ethanol–water (4 : 1/v : v) mixture, which contained HBz and NaBz in a 2 : 1 stoichiometric ratio. Crystal structure solution and refinement turned out to be straightforward. Table 1 shows the crystallographic data for the 2 HBz·1 NaBz co-crystal. A comparison of the cell parameters reported by Flammersheim only shows

Table 1 Crystallographic data for the co-crystal 2 HBz·1 NaBz

| Formula | C ₂₁ H ₁₇ NaO ₆ |
|--|--|
| Formula weight | 388.34 |
| <i>T</i> /K | 293(2) |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> |
| <i>a</i> /Å | 5.8941(12) |
| <i>b</i> /Å | 14.565(3) |
| <i>c</i> /Å | 22.299(5) |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 97.30(3) |
| γ (°) | 90 |
| <i>V</i> /Å ³ | 1898.8(7) |
| <i>Z</i> | 4 |
| <i>D</i> _c /g cm ^{−3} | 1.358 |
| μ /mm ^{−1} | 0.119 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0665 |
| Refln (all/ind) | 3511/1867 |
| <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (obsd data: $F^2 > 2\sigma(F^2)$) ^a | 0.0374/0.0840 |
| <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a | 0.0791/0.0947 |
| Largest residual/e Å ^{−3} | 0.172 |

$$^a R_1 = \sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|; wR_2 = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w(F_o)^2]^{1/2}$$

small deviations of the unit cell parameters (see Table 2). Therefore, this structure could be assigned as the same crystallisation product which he described as the “low-temperature complex” of NaBz with HBz.

Description of the crystal structure of 2 HBz·1 NaBz. The asymmetric unit of the 2 HBz·1 NaBz co-crystal is shown in Fig. 1. The packing and its construction from building units is shown in Fig. 2. The structure is composed of one-dimensional tapes (Fig. 2a), which are packed in an approximately hexagonal array. Between these tapes van der Waals forces and one π – π -stacking interaction are the main interaction forces. The π – π interaction distance between adjacent symmetry equivalent phenyl rings (C(16)–C(21)) is 3.98(6) Å. A side view on one of the tapes shows that sodium resides, as expected, in a distorted octahedral coordination (see Fig. 2(b), Fig. 3 and Fig. 4). A space filling model (Fig. 2(c)) highlights that the packing in the tapes is dense. No space is available to arrange additional ligands around the Na-moieties. Within the tapes, dimers of edge-sharing octahedra become apparent. All carboxylic (HBz, orange) and carboxylate (NaBz, red) groups act as monodentate ligands in respect to a given dimer. Carboxylate groups of two benzoate anions are involved in the shared edge (Fig. 3).

Of the three HBz molecules in an octahedron, one is coordinated with its hydroxyl (O(2)), the other two *via* their carbonyl oxygens (O(1), O(5)). Eight out of ten ligands involved in the coordination sphere of a dimer connect the dimer in both

Table 2 Comparison of the cell parameters with the published values

| | This work | Flammersheim ¹⁹ |
|----------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Crystal system | Monoclinic | Monoclinic |
| Space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> |
| <i>a</i> /Å | 5.8941(12) | 22.29(7) |
| <i>b</i> /Å | 14.565(3) | 14.55(5) |
| <i>c</i> /Å | 22.299(5) | 5.89(2) |
| α (°) | 90 | 90 |
| β (°) | 97.30(3) | 98 |
| γ (°) | 90 | 90 |

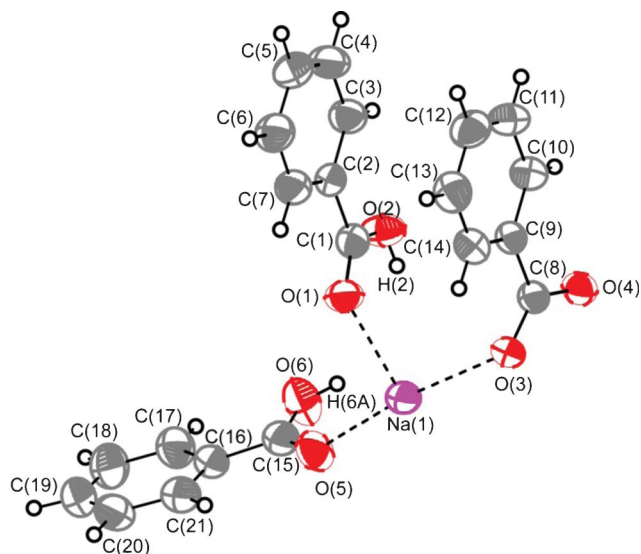


Fig. 1 ORTEP plot and the crystallographic numbering scheme of the asymmetric unit for the co-crystal 2 HBz:1 NaBz. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

directions to a one-dimensional tape *via* bridging carboxylic/carboxylate groups (Fig. 4). The two remaining carboxylic ligands realise a H-bond between O(6) and O(4) (Fig. 4 and Table 3). This inter-dimer bond reinforces the dimer. A second intra-dimer H-bonding between O(2) and O(4) (Fig. 4 and Table 3) contributes to the formation of the tapes.

Adjacent phenyl groups within the tapes are involved in shifted π -stacks (Fig. 2(c)), (interaction between phenyl rings of (C(2)–C(7)) and (C(9)–C(14))). The π – π stacking distance is 3.87(3) Å.

Solvent-drop-grinding

With a ratio of 2 : 1, a phase pure material was obtained as indicated by the PXRD trace (Fig. 5). In the presence of both solvents, dry methanol and ethanol–water (4 : 1/v : v), co-crystals of 2 HBz:1 NaBz were obtained as a pure phase for both solvent evaporation and solvent drop grinding.

In the literature co-crystals of ratios diverging from 2 : 1 have been reported, *e.g.* 1 : 1. Such NaBz rich compositions would only be able to satisfy the coordination needs of sodium if the degree of condensation of octahedra could increase beyond the level of edge sharing dimers observed in 2 HBz:1 NaBz. Since the packing of ligands around the sodium cation is, however, already dense with 2 HBz:1 NaBz (Fig. 2(c)), it might appear that a periodic, crystalline molecular packing of the ligands might be difficult to realise. Nevertheless we explored both NaBz rich and poor stoichiometries by solvent-drop-grinding crystallisations. The experimental details are given in the experimental section.

NaBz poor stoichiometries: HBz : NaBz = 3 : 1. Independently of the two solvents applied, dry methanol and ethanol–water (4 : 1/v : v), a mixture of the co-crystal 2 HBz:1 NaBz and crystalline HBz was obtained. The PXRD trace observed is a simple overlay (Fig. 6).

Despite the massive overlap, free HBz can be clearly identified by a few unique reflections, the most prominent appeared at

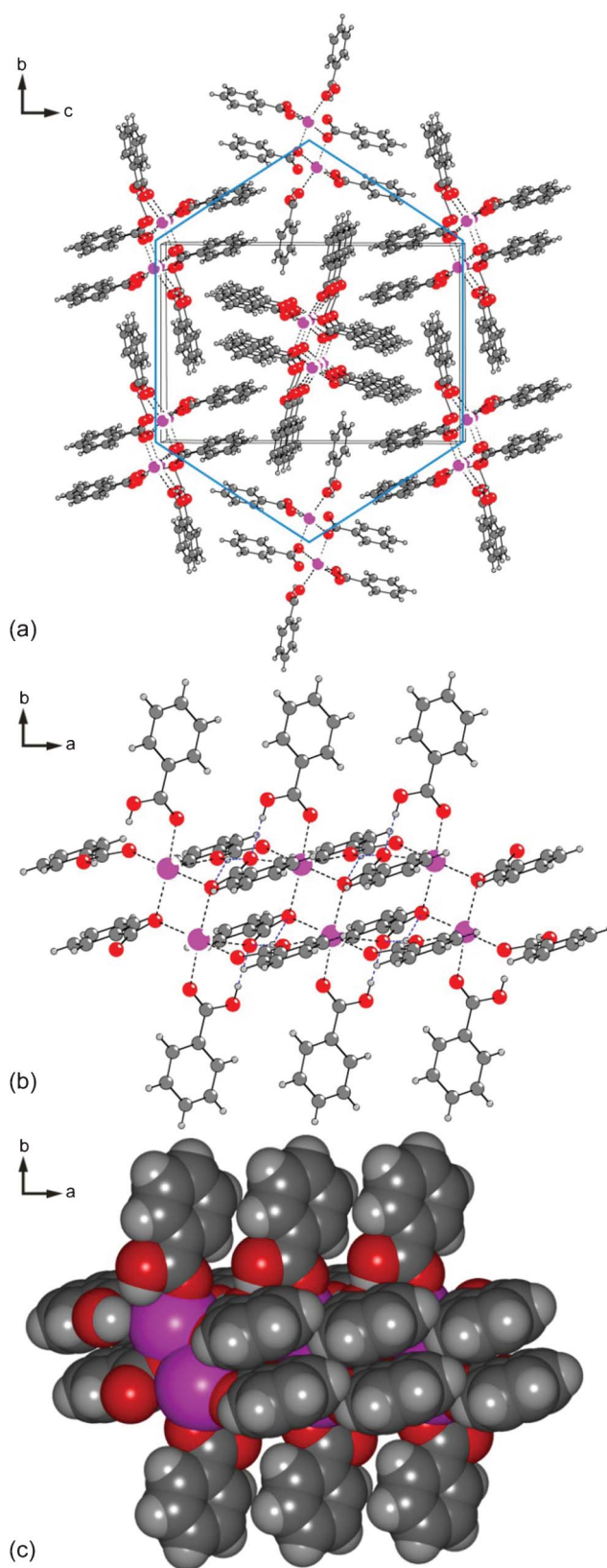


Fig. 2 Molecular packing in the 2 HBz:1 NaBz co-crystal of HBz with NaBz. (a) Approximately hexagonal packing of one-dimensional tapes along the *a*-axis. (b) Side view on one of the tapes. Coordination bonds are black and hydrogen bonds blue dashed. (c) Space filling model of one tape highlighting the dense packing around sodium.

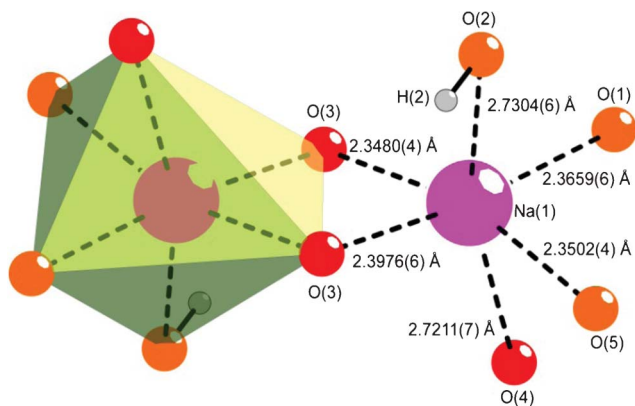


Fig. 3 Coordination sphere of sodium in the co-crystal 2 HBz:1 NaBz. The Na–O distances show the strongly distorted octahedral coordination. Oxygen atoms belonging to carboxylic groups (HBz) are in orange, while oxygen atoms belonging to carboxylate groups (NaBz) are in red.

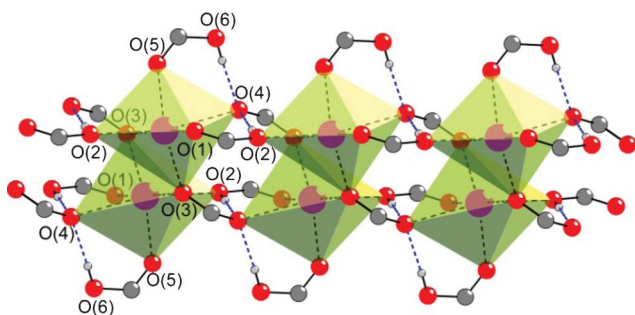


Fig. 4 Overview of the connection of the edge sharing octahedron pairs. The exact connection is described in the text. For clarity, phenyl rings of HBz and NaBz are not shown. Hydrogen bonds are blue dashed.

Table 3 Summary of intermolecular interactions (D–H···A; Å, °) operating in the crystal structure of 2 HBz:1 NaBz

| D | H | A | H···A/Å | D···A/Å | ∠(DHA)/° | Symmetry operation |
|------|-------|------|---------|------------|----------|--------------------|
| O(2) | H(2) | O(4) | 1.77 | 2.5840(19) | 174.7 | –x, –y + 1, –z + 1 |
| O(2) | H(2) | O(3) | 2.59 | 3.147(2) | 126.0 | –x, –y + 1, –z + 1 |
| O(6) | H(6A) | O(4) | 1.86 | 2.683(2) | 176.6 | –x, –y + 1, –z + 1 |

27.79° 2θ, (3.21 Å). All reflections are sharp and can be indexed by either 2 HBz:1 NaBz or crystalline HBz.

NaBz rich stoichiometries: HBz : NaBz = 1 : 1 to 1 : 5. Up to a stoichiometric ratio of 1 : 3, reflections of the co-crystal 2 HBz:1 NaBz are clearly visible. Additional weak reflections (e.g. 3.75° 2θ, (23.55 Å); 6.15° 2θ, (14.36 Å); 16.68° 2θ, (5.31 Å); 18.45° 2θ, (4.80 Å); 22.80° 2θ, (3.90 Å), asterisks in Fig. 7) appear which are most intense at a ratio of 1 : 2. Despite considerable effort, we failed to index these additional reflections.

The pattern of these additional reflections differs from the PXRD trace of NaBz prepared in a similar way, however, the most intense peak is identical. Since at a ratio of 1 : 2, 2 HBz:1 NaBz is still clearly present, the residual material must have a composition which is even richer in NaBz than 1 : 2 and it would be expected that the intensity of these additional reflections should further increase with ratios lower than 1 : 2. However,

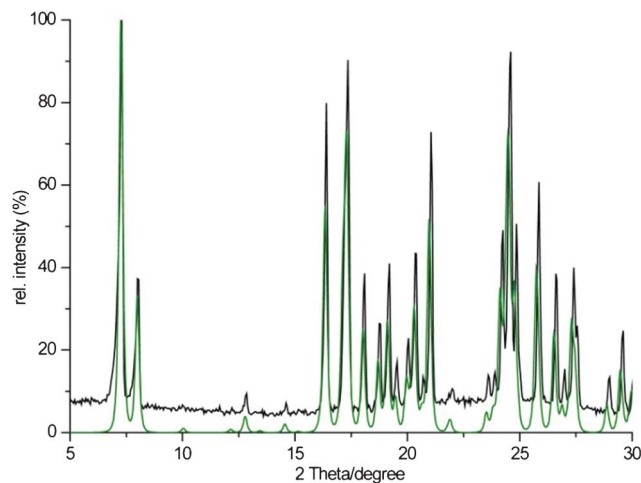


Fig. 5 Powder diffraction pattern of the co-crystal 2 HBz:1 NaBz. The green trace displays the simulated single crystal diffraction pattern as a reference (calculated with FWHM = 0.2° 2 Theta).

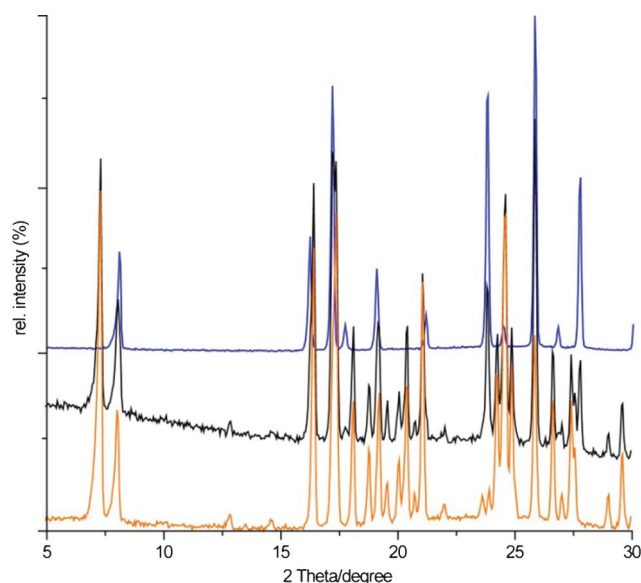


Fig. 6 PXRD traces of products crystallised by solvent drop grinding from ethanol–water (4 : 1/v : v) (blue trace: HBz drop grinded with ethanol–water (4 : 1/v : v), black trace: HBz : NaBz = 3 : 1, orange trace: HBz : NaBz = 2 : 1).

contrary to this expectation, the intensity of the additional reflections instead decreases with further increasing NaBz content. The PXRD trace of the 1 : 3 ratio is already rather featureless, with a further decreasing ratio the pattern gradually blends into the pure NaBz trace in a kind of metamorphic transition. Another interesting feature is the gradual shift of the first reflection at 3.75° 2θ to higher d-values with decreasing HBz : NaBz ratio. Such gradual shifts are well known for randomly interstratified intercalation compounds. Furthermore, the featureless appearance of the PXRD trace of NaBz, which hampers indexing, might also be due to disorder.

Although the existence of a crystalline phase with a ratio smaller than 2 : 1 can not definitely be ruled out at this stage, the observations described most likely point to a semicrystalline

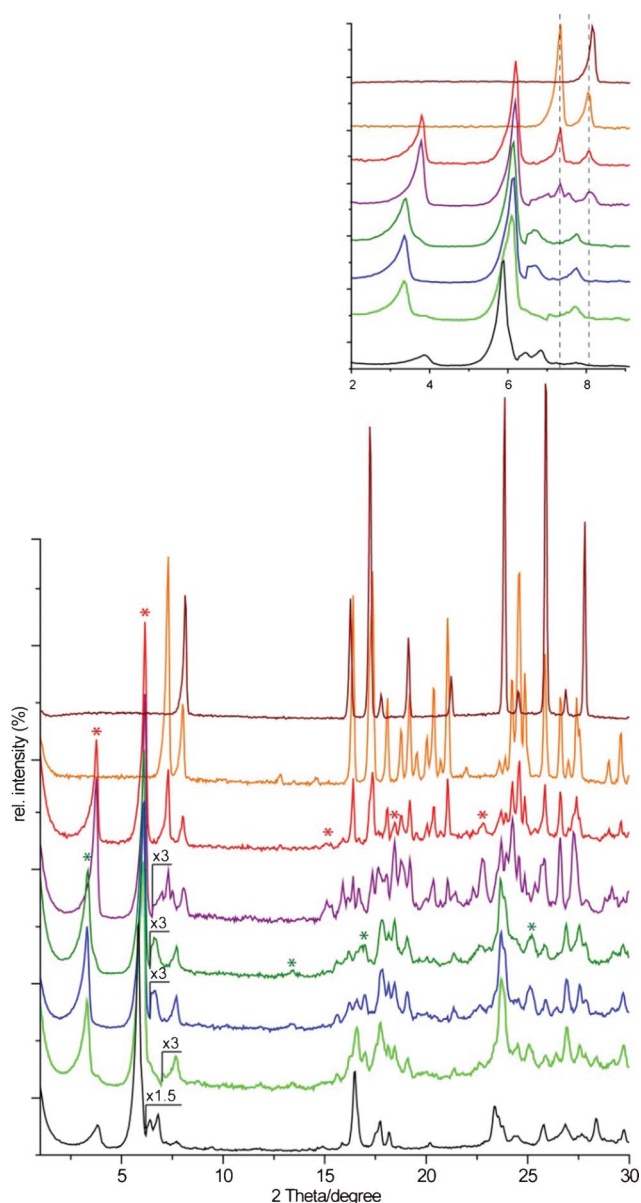


Fig. 7 PXRD traces of products crystallised by solvent drop grinding from ethanol–water (4 : 1/v : v). (brown trace: pure HBz, orange trace: HBz : NaBz = 2 : 1, red trace: HBz : NaBz = 1 : 1, purple trace: HBz : NaBz = 1 : 2, dark green trace: HBz : NaBz = 1 : 3, blue trace: HBz : NaBz = 1 : 4, light green trace: HBz : NaBz = 1 : 5, black trace: pure NaBz). The inset shows a magnification of the range from 2° 2 θ to 9° 2 θ . The disappearance of peaks related to the 2 HBz : 1 NaBz co-crystal with decreasing HBz : NaBz ratio can be monitored.

material. We propose that NaBz as obtained by drop grinding is composed of low dimensional building units which are packed in a disordered way and which might be capable of intercalating various (non-stoichiometric) amounts of neutral HBz molecules.

Experimental

NaBz (purity $\geq 99.0\%$) and HBz (purity $> 99.5\%$) were purchased from AppliChem. Ethanol was sourced from VWR (BDH Prolabo) and methanol ($H_2O < 0.01\%$) from Sigma-Aldrich. Methanol was dried over molecular sieves, while all

other chemicals and solvents were used without further purification. Distilled water was used. PXRD traces were recorded using a STOE STADI P ($CuK\alpha_1$ radiation, transmission geometry) diffractometer. The samples were filled in capillaries (diameter 0.5 mm). Single-crystal X-ray diffraction data were collected using a STOE IPDS I instrument (293 K, $MoK\alpha$ radiation). Selected crystallographic data are listed in Table 1. The crystal structure was solved and refined using SHELXTL 5.1 (Bruker AXS). All figures were drawn with the DIAMOND programme.

Crystallisation from solution

Single crystals were obtained from a supersaturated solution of 4.885 g (40.00 mmol) HBz and 2.882 g (20.00 mmol) NaBz in 35 ml ethanol–water mixture (4 : 1/v : v). This mixture was heated up to 50 °C, until all starting material was dissolved. Afterwards the solution was cooled very slowly (over 3 h) to room temperature. Then the solution was left at room temperature. After three days spicular, colourless crystals could be collected. These were filtered off the mother liquid and dried at room temperature. All other experiments were performed in the same way by using different ratios of HBz and NaBz (1 : 1; 2 : 1; 1 : 2) and by using the ethanol–water mixture (4 : 1/v : v) or methanol as solvent.

Tribochemical crystallisation

The popular method of solvent-drop-grinding with a typical hand-mortar was applied. Different ratios of HBz and NaBz (3 : 1; 2 : 1; 1 : 1; 1 : 2; 1 : 3; 1 : 4; 1 : 5) (total quantities: 1500 mg) were wetted with the corresponding solvent (ethanol–water mixture (4 : 1/v : v) or methanol) and then ground to dryness. In the case of methanol the grinding procedure was performed within a dry nitrogen atmosphere. The capillaries for PXRD were filled within a glove box to avoid contact with air humidity.

Conclusions

Co-crystallisation experiments of HBz with its corresponding sodium salt were performed with the help of different crystallisation techniques. The ionic co-crystal 2 HBz : 1 NaBz was crystallised by different methods (tribochemical and solution) and its crystal structure was determined by single-crystal structure refinement. By concomitant coordination of benzoate and HBz, the coordination needs of the cation could be satisfied. However, even with a 2 : 1 ratio, an octahedral environment could only be realised by sharing an edge in a dimer. The dimers are connected to one-dimensional tapes which in turn are packed in a distorted hexagonal arrangement.

References

- 1 O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889–1896.
- 2 *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, R. Hilfiker, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 2006.
- 3 N. Shan and M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*, 2008, **13**, 440–446.
- 4 P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis and M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.*, 2006, **95**, 499–516.

- 5 J. Zukerman-Schpector and E. R. T. Tiekink, *Z. Kristallogr.*, 2008, **223**, 233–234.
- 6 J. D. Dunitz, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 506.
- 7 G. R. Desiraju, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 466–467.
- 8 A. D. Bond, *CrystEngComm*, 2007, **9**, 833–834.
- 9 S. L. Childs, G. P. Stahly and A. Park, *Mol. Pharmaceutics*, 2007, **4**, 323–338.
- 10 D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, S. Prosperi, R. Gobetto and M. R. Chierotti, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7715–7717.
- 11 S. L. Childs, L. J. Chyall, J. T. Dunlap, V. N. Smolenskaya, B. C. Stahly and G. P. Stahly, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 13335–13342.
- 12 A. V. Trask, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2004, 890–891.
- 13 A. V. Trask, D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2006, 51–53.
- 14 E. Luck, *Zbl. Bakt. Mik. Hyg. I. C.*, 1985, **180**, 311–318.
- 15 A. L. Rohl and D. M. Mingos, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992, 3541–3552.
- 16 K. S. Howard, Z. K. Nagy, B. Saha, A. L. Robertson and G. Steele, *Org. Process Res. Dev.*, 2009, **13**, 590–597.
- 17 R. Van Deun, J. Ramaekers, P. Nockemann, K. Van Hecke, L. Van Meervelt and K. Binnemans, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 563–571.
- 18 G. A. Sim, J. M. Robertson and T. H. Goodwin, *Acta Crystallogr.*, 1955, **8**, 157–164.
- 19 H. J. Flammersheim, *Krist. Tech.*, 1974, **9**, 299–311.
- 20 H. G. Brittain, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 1990–2003.
- 21 *Handbook of aqueous solubility data*, S. H. Yalkowsky, Boca Raton, London New York Washington, D.C., 2012.

Anhang A.2

Polymorphism in co-crystals: a metastable form of the ionic co-crystal 2 HBz · 1 NaBz crystallised by flash evaporation

C. Butterhof, K. Bärwinkel, J. Senker und J. Breu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 6744-6749. - Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry

Cite this: *CrystEngComm*, 2012, 14, 6744–6749

www.rsc.org/crystengcomm

PAPER

Polymorphism in co-crystals: a metastable form of the ionic co-crystal 2 HBz·1 NaBz crystallised by flash evaporation†

Christian Butterhof,^a Kilian Bärwinkel,^b Jürgen Senker^b and Josef Breu^{*a}

Received 14th April 2012, Accepted 16th July 2012

DOI: 10.1039/c2ce25562f

While polymorphism is a wide spread phenomenon, the number of reported polymorphic co-crystals is still very limited. Here we report the synthesis and structural characterisation of such a rare case of polymorphism with a co-crystal of benzoic acid (HBz) and sodium benzoate (NaBz). Flash evaporation yielded a new polymorph of this ionic co-crystal with a stoichiometry of 2 HBz·1 NaBz. The thermodynamic relationship between the known and the new polymorph was determined to be of enantiotropic nature. At room temperature, this new form B is metastable. While the known form A is composed of one dimensional tapes, form B is built from infinite rods. The coordination sphere of sodium, however, in both forms is octahedral and the packing around it is dense.

Introduction

According to McCrone's definition, polymorphism is the ability of a solid material to be crystallised in at least two crystalline forms.¹ Polymorphism has gained great interest in the last decades, mainly for two reasons.^{2–6} On one hand different polymorphs exhibit different physicochemical properties like melting point, moisture sorption tendency, chemical stability, compressibility, processability, and solubility.^{7,8} On the other hand different polymorphs of the same material can often be protected by patent and therefore are of crucial economic importance.⁹ The origin of polymorphism can be classified into two categories. Firstly identical molecular moieties may be packed into different periodic crystal structures. Secondly molecular moieties with rotational degrees of freedom may adopt different conformations in solution that lead to distinct packings in the crystal. The first is called packing polymorphism and the second conformational polymorphism.¹⁰ In most polymorphic systems a mixture of both forms occurs concomitantly.

For similar reasons as polymorphs, recently co-crystals have received increasing attention in the field of crystal engineering.^{11–13} These are built up by at least two components which are solid under ambient conditions. Nevertheless, co-crystallisation influences the same before mentioned properties, just like with different polymorphs.^{14,15} Very few examples of ionic co-crystals or hybrid salt co-crystals, where a metal halide is co-crystallized together with an organic co-crystal former, have been reported.^{16–18}

Because of the economical importance of both polymorphs and co-crystals, the number of characterised polymorphs (~2050) and co-crystals (~3650) increases steadily. Interestingly, the number of reported polymorphic co-crystals (~50) is still minute.¹⁹ Here we report such a rare case of polymorphism with co-crystals.

The relative stability of two polymorphs depends on the difference in Gibbs free energy. The thermodynamically stable form at fixed temperature and pressure has the lowest Gibbs free energy, while others are metastable in respect to this. Especially in the pharmaceutical industry the metastable form can often be favourable, because of its higher solubility and therefore higher bioavailability. Despite this, intentional and systematic crystallisation of metastable forms remains very difficult because nucleation is not well understood. The best working rule of thumb is summarised in Ostwald's step rule suggesting that high supersaturations might induce crystallisation of metastable polymorphs. Reproduction of known metastable polymorphs is no less complicated than detection of new polymorphs because frequently crucial crystallisation parameters were not recognised nor documented.²⁰ Moreover, crystallisation of phase-pure metastable compounds is frequently hampered by secondary nucleation of more stable polymorphs followed by (partial) solution-mediated transformation. For instance, in this line, all metastable forms of the first molecular polymorphic system mentioned in the literature, benzamide, are obtained as mixtures, and as many as three concomitantly crystallising polymorphs have been reported.^{21–24}

Following Ostwald's step rule, fast evaporation has been extensively used to create high levels of supersaturation to form metastable polymorphs. For instance, Bag *et al.* described the use of a rotary evaporator, while Williams *et al.* and Breu *et al.* quickly evaporated warm solutions by a flow of nitrogen.^{25–28} Since the method used here provides even higher evaporation rates and thus higher supersaturations, we refer to it as flash evaporation (details experimental section).

^aInorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany. E-mail: josef.breu@uni-bayreuth.de; Fax: +49 921 55-2788; Tel: +49 921 55-2530

^bInorganic Chemistry III, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany

† CCDC 875039 and 875040. For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c2ce25562f

Recently we investigated the influence of stoichiometry for the co-crystallisation of benzoic acid (HBz) with sodium benzoate (NaBz).²⁹ In the course of these investigations, we now obtained a new metastable form of the ionic co-crystal 2 HBz·1 NaBz.

Results and discussion

The metastable form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz was obtained according to Ostwald's rule by generating high supersaturations and applying flash evaporation of the solvent.²⁵ Very high evaporation rates of a solution containing the two co-crystal components may be achieved using a solvent with low boiling point and relatively high vapour pressure. In that respect, methanol is a good choice having a boiling point of $\sim 64.7^\circ\text{C}$ and a vapour pressure of 144.55 kPa at 75°C (calculated with the Antoine constants of methanol).³⁰ Form A of 2 HBz·1 NaBz was obtained by slow evaporation of an ethanol–water (4 : 1/ v : v) solution over three days. Contrary to this, flash evaporation of a boiling solution in pure methanol on a hot plate yielded crystals which already differ significantly in crystal morphology from the known co-crystal of form A (Fig. 1). For details of the crystallisation see experimental section. Despite the rough and fast crystallisation we obtained single crystals of sufficient quality for structure determination. At room temperature, crystals of form B deteriorated within 24 h hours. Even at -100°C the total time available for data collection was limited by the stability of form B. Although the best data set available was relatively weak due to the limited size and stability, we were nevertheless able to determine the crystal structure of form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz which will be discussed and compared to form A in the first part of this publication. In the second part it will be shown that this new polymorph is metastable at room temperature compared to the known form A and that the phase transition is of the enantiotropic type.

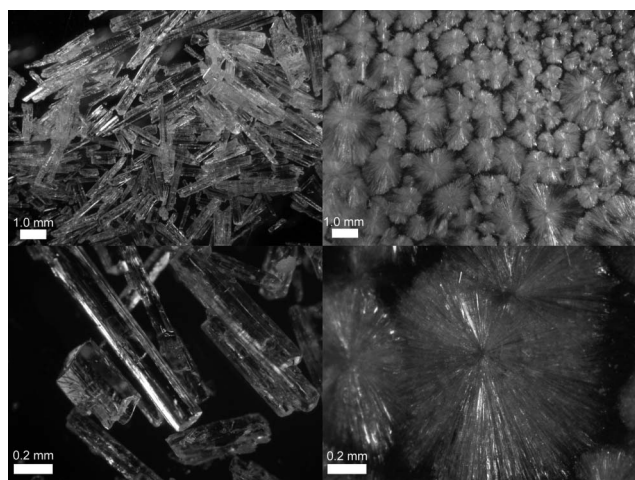


Fig. 1 Light microscopy images of the two polymorphic forms of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. Form A, the thermodynamically stable form at room temperature is shown on the left, form B on the right side. Crystals of form B grow in a rose-like fashion, while form A crystallises in large prisms.

The crystal structure of form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz

Crystal structure solution and refinement turned out to be straightforward, although in the light of the limited stability and crystal sizes available of form B, optimum data collection was a compromise between data completeness and signal to noise ratio.

Table 1 shows the crystallographic data for form B of the 2 HBz·1 NaBz co-crystal, while the asymmetric unit is shown in Fig. 2. The packing and its construction from building units is shown in Fig. 3. While form A is built from one-dimensional tapes of dimers, the crystal structure of form B is composed of rods (Fig. 3a). Each rod is surrounded by six neighbouring rods in an approximately hexagonal array. Much similar in both forms, between the tapes in form A and the rods in form B, van der Waals forces and π – π -stacking motifs are the main interaction forces. As clearly evident in the projection along the *a*-axis, the molecular packing in form B contains classical

Table 1 Crystallographic data for the co-crystal 2 HBz·1 NaBz

| | Form B (173 K) | Form A (173 K) |
|--|--|--|
| Formula | $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NaO}_6$ | $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NaO}_6$ |
| Formula weight | 388.34 | 388.34 |
| <i>T</i> /K | 173(2) | 173(2) |
| Crystal system | Triclinic | Monoclinic |
| Space group | $P\bar{1}$ | $P2_1/c$ |
| <i>a</i> /Å | 6.8912(14) | 5.8402(12) |
| <i>b</i> /Å | 12.082(2) | 14.499(3) |
| <i>c</i> /Å | 13.372(3) | 22.136(4) |
| α (°) | 109.97(3) | 90 |
| β (°) | 100.51(3) | 97.18(3) |
| γ (°) | 103.88(3) | 90 |
| <i>V</i> Å ³ | 972.3(3) | 1859.7(6) |
| <i>Z</i> | 2 | 4 |
| <i>D</i> _c /g cm ^{−3} | 1.326 | 1.387 |
| μ /mm ^{−1} | 0.116 | 0.121 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0896 | 0.109 |
| Refln (all/ind) | 3576/1209 | 3466/2140 |
| <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (obsd data: $F^2 > 2\sigma(F^2)$) ^a | 0.0461/0.0920 | 0.0411/0.0983 |
| <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a | 0.1309/0.1643 | 0.0723/0.1173 |
| Largest residual/e Å ^{−3} | 0.235 | 0.224 |

$$^a R_1 = (|F_0| - |F_c|)/\Sigma|F_0|; wR_2 = [\Sigma w(|F_0| - |F_c|)^2/\Sigma w(F_0)^2]^{1/2}.$$

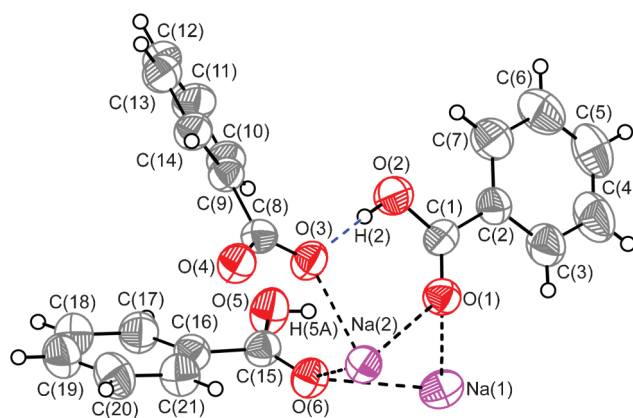


Fig. 2 ORTEP plot and the crystallographic numbering scheme of the asymmetric unit for form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Please note that both sodium cations reside on special positions (Wyckoff sites 1d and 1a for Na(1) and Na(2), respectively).

four-fold phenyl embraces³¹ at the centre of the unit cell, around the inversion centre at 0, 0.5, 0.5. In addition, there are oblique edge-to-face (T-shaped) interactions between pairs of phenyl groups across a point near 0, 0.25, 0.5. The π - π interaction distances between adjacent phenyl rings (Fig. 2c), in form B are 4.04(5) Å (C(9)–C(14)) and 4.55(7) Å (C(16)–C(21)), respectively. These are much longer compared to distances in form A (3.83(8) Å and 3.92(2) Å). A side view on the rod shows that Na(1) and Na(2) reside, as expected, in a strongly distorted octahedral coordination (see Fig. 3b, Fig. 4 and Fig. 5). A space filling

model (Fig. 3c) highlights that the packing in the rod is dense, similar to form A.

In form A, two octahedra are connected *via* a shared edge and then these dimers form infinite tapes running into the plane of the paper *via* bridging carboxylic/carboxylate groups (for details see ref. 29 and (Fig. 4a). In form B, however, each octahedron shares two edges with two adjacent octahedra resulting in infinite rods running from left to right (Fig. 4b and Fig. 5). Tapes of form A and rods of form B are compared in Fig. 5. The different Na–O distances in form A and form B are shown in Fig. 4.

In form B only carbonyl oxygens of carboxylic acid groups (HBz), displayed in orange (O(1), O(6)), are involved in all shared edges. All HBz molecules therefore act as monodentate ligands. Contrary to this, the carboxylate groups (NaBz), displayed in red (O(3), O(4)), act as bidentate ligands occupying apical positions of adjacent octahedra (Fig. 5) which causes strong tilting of the neighbouring octahedra. The pending, free hydroxyl oxygens (O(2), O(5)) reinforce the chain by forming H-bonds (Table 2) to adjacent NaBz (Fig. 5).

IR-spectra of both polymorphic forms are compared in Fig. 6. In line with the quite different intermolecular arrangements and packing modes of both forms, the spectra differ significantly.

Packing polymorphism versus conformational polymorphism.

HBz and NaBz are quite simple molecules having only one torsional degree of freedom, suggesting that polymorphism is mostly related to packing and less to torsional degrees of freedom. As discussed, the packing motifs of form A and B differ significantly. A closer look, however, reveals that the torsion angles also are quite different. Strong variations are observed between different moieties within a given form but also between the two forms (Table 3). Therefore, the intramolecular energies will have some contributions to the lattice energies and even with this simple molecule a mixture between packing and conformational polymorphism is found.¹⁰

Thermodynamic relation between form A and B

To elucidate the thermodynamic relation between the two polymorphic forms, we carried out several additional experiments and performed theoretical calculations.

DFT calculations. In order to determine the energetically more stable form we carried out geometry optimisations for both forms applying density functional theory with semi-empirical dispersion correction (DFT-D).^{32,33} DFT-D level was used because it is well known that at the DFT level of theory dispersion energies are underestimated and the ranking of many organic crystals was found to be in error.³⁴ The crystal structures as determined by single crystal refinements using data collected at 173 K were optimised applying the Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shannon algorithm.³⁵ The lattice parameters were included into the optimisation and the space group symmetry was taken as *P1*. The total energies of form A and B as obtained for the DFT-D relaxed geometries are summarised in Table 4.

The calculation implies that at 0 K form B is metastable by as little as 0.08 kJ mol^{−1}. Considering that entropy effects are neglected, the ranking of the two forms cannot be determined reliably based on DFT-D calculations.

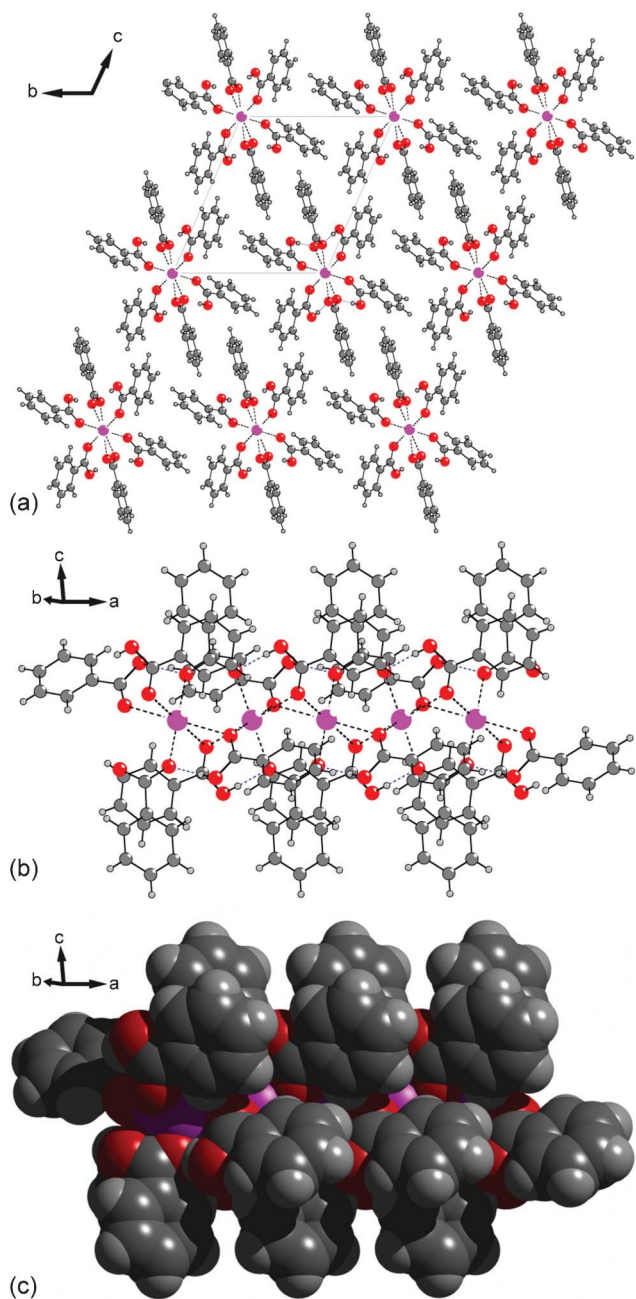


Fig. 3 Molecular packing of form B of the co-crystal 2 HBz:1 NaBz of HBz with NaBz. (a) Approximately hexagonal packing of rods running along the *a*-axis. (b) Side view on one of these rods. Coordination bonds are dashed in black and hydrogen bonds are dashed in blue. (c) Space filling model of the rod.

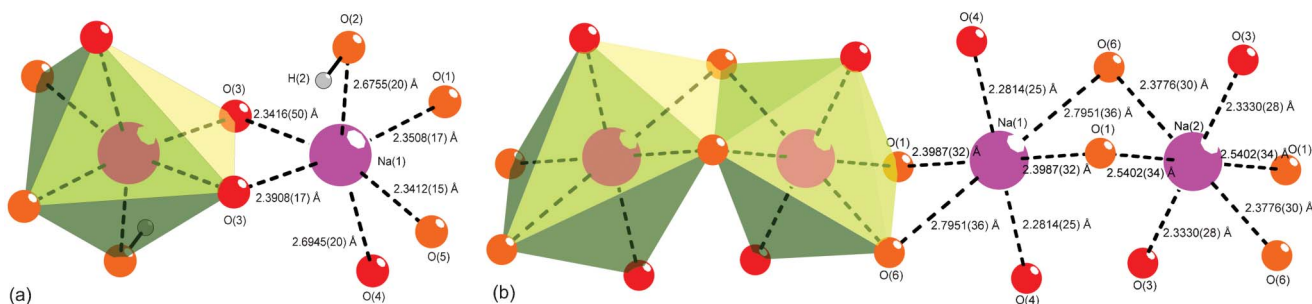


Fig. 4 Coordination spheres of sodium in form A and B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. Oxygen atoms belonging to carboxylic groups (HBz) are in orange, while oxygen atoms belonging to carboxylate groups (NaBz) are in red. The Na–O distances show the strongly distorted octahedral coordination in both forms (both measured at 173 K). The distances in form B are longer compared to the thermodynamically stable form A at room temperature.

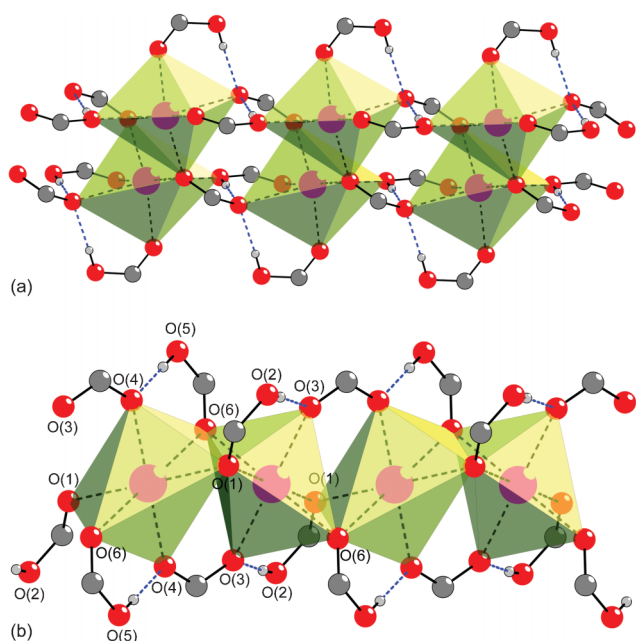


Fig. 5 Comparison of the connection of octahedra in form A and B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. For clarity reasons, phenyl rings of HBz and NaBz are not shown. Hydrogen bonds are dashed in blue. (a) One-dimensional tape of edge-sharing octahedra in form A. (b) Infinite rods of edge-sharing octahedra in form B.

Table 2 Summary of intermolecular interactions (D–H···A; Å, °) operating in the crystal structure of form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz

| D | H | A | H···A/Å | D···A/Å | ∠(DHA)/° | Symmetry operation |
|------|------|------|---------|----------|----------|--------------------|
| O(2) | H(2) | O(3) | 1.73 | 2.551(4) | 174.7 | x, y, z |
| O(5) | H(5) | O(4) | 1.74 | 2.558(5) | 178.7 | $x + 1, y, z$ |

Solution mediated transformation. To experimentally determine the thermodynamic ranking at room temperature, we filled a 1 : 1 ratio of both forms into a capillary, which was then soaked with ethanol, sealed, and mounted on a powder diffractometer equipped with a fast and high resolution detector. Within 40 min form B is completely transformed into form A (Fig. 7) at room temperature which unequivocally proves form B to be metastable at this temperature. This ranking is in agreement with the density rule,

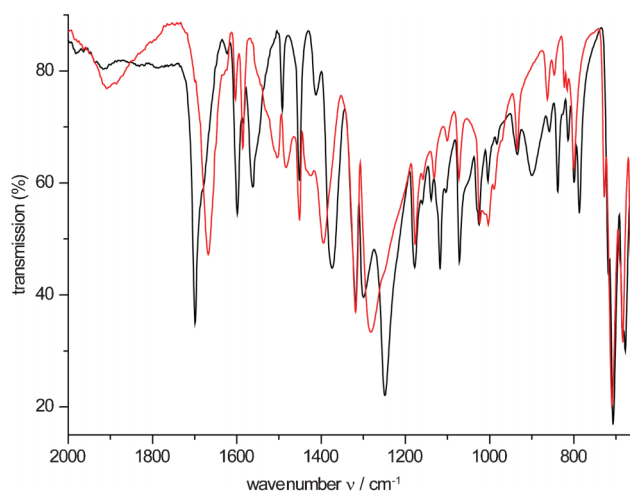


Fig. 6 IR spectroscopy of the two polymorphs of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. The black trace corresponds to form A and the red trace to the metastable form B. Because of the different packing the differences are obvious.

Table 3 Comparison of the torsional angles (°) in form A and B

| | Form A | Form B |
|-----------------|--|--|
| HBz 1 | 6.18 (O1–C1–C2–C7) 8.30 (O2–C1–C2–C3) | 0.45 (O2–C1–C2–C7) 2.19 (O1–C1–C2–C3) |
| HBz 2 | 2.54 (O6–C15–C16–C17) 6.53 (O5–C15–C16–C21) | 14.67 (O5–C15–C16–C17) 18.13 (O6–C15–C16–C21) |
| Bz [−] | 11.83 (O3–C8–C9–C14) 12.14 (O4–C8–C9–C10) | 27.52 (O4–C8–C9–C14) 29.40 (O3–C8–C9–C10) |

since both experimental and theoretical densities (DFT-D) of form A are higher than the densities of form B (A: 1.387 g cm^{−3} (173 K) and 1.450 g cm^{−3} (0 K, DFT-D); B: 1.326 g cm^{−3} (173 K) and 1.386 g cm^{−3} (0 K, DFT-D).

While the solution-mediated transformation is also in line with the total energies obtained in the DFT-D calculations, it delivers, however, no information on the nature of the transformation (enantiotropic or monotropic).

Burger introduced several rules to determine the thermodynamic relation in polymorphs.³⁶ One of the most important rules, the heat-of-fusion rule could not be applied because reliable DSC measurements are not feasible. Because both

Table 4 Summary of the CASTEP geometry optimisation. The deviation of the optimised structure parameters as compared to the experimentally determined crystal structures at 173 K are given in brackets

| Form | Lattice parameters | | ΔE (kJ mol ⁻¹) |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| A | $a/\text{\AA}$ | 5.770 (−1.21%) | 0 |
| | $b/\text{\AA}$ | 14.331 (−1.16%) | |
| | $c/\text{\AA}$ | 21.621 (−2.33%) | |
| | α (°) | 90.00 (0.0%) | |
| | β (°) | 95.85 (−1.37%) | |
| | γ (°) | 90.00 (0.0%) | |
| | $V/\text{\AA}^3$ | 1778.5 | |
| B | $a/\text{\AA}$ | 6.912 (0.30%) | +0.08 |
| | $b/\text{\AA}$ | 11.624 (−3.79%) | |
| | $c/\text{\AA}$ | 13.169 (−1.52%) | |
| | α (°) | 107.80 (−1.98%) | |
| | β (°) | 99.98 (−0.53%) | |
| | γ (°) | 105.82 (1.87%) | |
| | $V/\text{\AA}^3$ | 930.5 | |

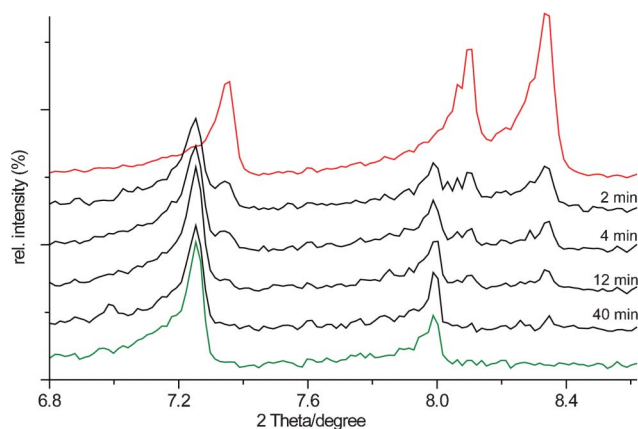


Fig. 7 Solution mediated transformation of a mixture of form A and B at room temperature (slurry with ethanol). The red trace corresponds to pure form B and the green trace to pure form A. The black traces correspond to the slurry of the mixture of form A and B measured after different time intervals.

polymorphs readily lose benzoic acid upon heating we refrained from determining melting enthalpies.

Flammersheim referred to a “high-temperature” modification in his work.³⁷ He claimed that 2 HBz·1 NaBz of form A

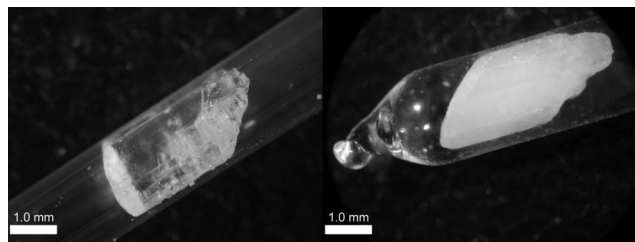


Fig. 8 Light microscopy images of the enantiotropic phase transition of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz. On the left side a large single-crystal of form A, which is the thermodynamically stable form at room temperature, was put into a capillary. The capillary was sealed and heated to 110 °C for one day. After heating the large single crystal of form A transformed into many small micro-crystallites. These can be assigned as crystallites of form B by powder diffraction.

undergoes a phase transition into a “high-temperature” form upon heating the crystals to 120 °C. But he also mentioned severe problems caused by sublimation.

For this reason we attempted a solid–solid phase transition of a large crystal of form A in a gas-tight sealed quartz-capillary. The capillary was annealed for one day at 110 °C. Fig. 8 shows light microscopy images of a single crystal before and after the annealing. PXRD of the annealed crystal indicates a complete transformation of form A into form B. As suggested by the opaqueness of the annealed crystal, the transformation did not occur single crystal to single crystal but a microcrystalline powder was obtained. Phase purity was verified by performing a Pawley refinement using TOPAS³⁸ of the unit cell parameters (Fig. 9). Thus, the thermodynamic relation of form A and B can be assigned as enantiotropic. Comparing a list of d-values published by Flammersheim for the “high-temperature” modification (Table 5), this modification appears to be identical to form B.

Experimental

NaBz (purity $\geq 99.0\%$) and HBz (purity $>99.5\%$) were purchased from AppliChem. Methanol was sourced from Sigma-Aldrich. All chemicals and solvents were used without further purification.

PXRD traces were recorded using a STOE STADI P (CuK α_1 radiation, transmission geometry) diffractometer equipped with a DECTRIS Mythen 1 K silicon strip detector. The samples were filled in capillaries (diameter 0.5 mm and 2.0 mm). Single-crystal X-ray diffraction data were collected using a STOE IPDS I instrument (293 K, MoK α radiation). Selected crystallographic data are listed in Table 1. The crystal structure was solved and refined using SHELXTL 5.1 (Bruker AXS). All figures were drawn with the DIAMOND programme. IR spectroscopy was performed

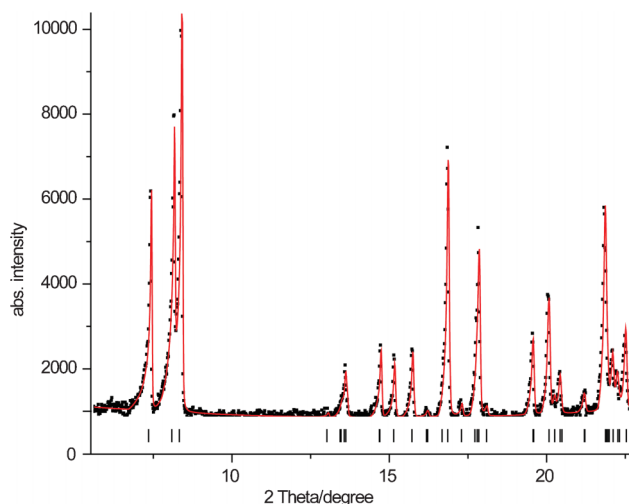


Fig. 9 Pawley refinement (applying TOPAS³⁸) of unit cell parameters of form B of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz obtained by annealing a single crystal of form A at 110 °C. All reflections can be indexed by the unit cell parameters showing phase purity and complete conversion of form A into B ($R_{wp} = 6.248$; zero point = $-0.026(4)^\circ$ 2 Theta; $a = 6.9065(5) \text{\AA}$; $b = 12.2522(7) \text{\AA}$; $c = 13.4431(7) \text{\AA}$; $\alpha = 111.346(5)^\circ$; $\beta = 101.121(5)^\circ$; $\gamma = 101.953(6)^\circ$).

Table 5 Comparison of selected d-values reported by Flammersheim for the “high-temperature” phase of the co-crystal 2 HBz·1 NaBz and the metastable form B described in this work. The agreement shows that both are likely to be identical

| Flammersheim ³⁷ | This work |
|----------------------------|-----------|
| 12.06 | 11.966 |
| 10.92 | 10.874 |
| 10.59 | 10.557 |
| 5.62 | 5.596 |
| 5.46 | 5.437 |
| 5.24 | 5.226 |
| 4.94 | 4.948 |
| 4.51 | 4.498 |

on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer working with the UATR (universal attenuated total reflectance) technique.

The DFT-D calculations were carried out using the CASTEP code.³⁹ The generalised-gradient approximation (GGA) with the Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) functional was used.⁴⁰ A plane-wave basis set with an energy cutoff of 900 eV was applied and the core electrons were represented by pseudopotentials. For the geometry optimisation the convergence tolerances of energy, maximum force, maximum displacement were 2.0×10^{-5} eV per atom, 5.0×10^{-2} eV Å⁻¹ and 1.0×10^{-3} Å, respectively. The allowed stress tolerance was 0.1 GPa.

Flash evaporation crystallisation

Single crystals were obtained from a solution of 2.442 g (20.00 mmol) HBz and 1.441 g (10.00 mmol) NaBz in 15 ml methanol. This mixture was heated to 65 °C, until all starting material was dissolved. Afterwards ~3 ml of the hot solution were spread on a heated (~75 °C) crystallising dish (Ø ~ 15 cm). Within seconds methanol evaporates and colourless crystals can be observed (see Fig. 1).

Conclusions

The thermodynamic relationship between the two polymorphs of the ionic co-crystal 2 HBz·1 NaBz was determined to be of enantiotropic nature with a transformation temperature below 110 °C. At room temperature, form B is metastable. While form A is composed of one-dimensional tapes, form B is built from infinite rods. The coordination sphere of sodium, however, in both co-crystals is octahedral and the packing around it is dense.

Acknowledgements

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP 1415), for financial support. The authors thank Karl Kempf and Prof. Dr Rainer Schobert for measurement of the IR spectra. We would like to thank an anonymous referee for valuable comments.

References

- 1 J. Haleblia and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 1969, **58**, 911–929.
- 2 D. Braga, F. Grepioni and L. Maini, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6232–6242.

- 3 H. G. Brittain, *J. Pharm. Sci.*, 2008, **97**, 3611–3636.
- 4 *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 2006.
- 5 K. Sato, *Chem. Eng. Sci.*, 2001, **56**, 2255–2265.
- 6 *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters and L. Quéré, Royal Society of Chemistry, 2011.
- 7 S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauer, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley and K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.*, 2000, **4**, 413–417.
- 8 Y. Kobayashi, S. Ito, S. Itai and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.*, 2000, **193**, 137–146.
- 9 J. O. Henck, U. J. Griesser and A. Burger, *Pharm. Ind.*, 1997, **59**, 165–169.
- 10 S. R. Vippagunta, H. G. Brittain and D. J. W. Grant, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2001, **48**, 3–26.
- 11 C. B. Aakeröy and D. J. Salmon, *CrystEngComm*, 2005, **7**, 439–448.
- 12 O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889–1896.
- 13 P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis and M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.*, 2006, **95**, 499–516.
- 14 N. J. Babu and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 2662–2679.
- 15 N. Schultheiss and A. Newman, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2950–2967.
- 16 D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, S. Prosperi, R. Gobetto and M. R. Chierotti, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7715–7717.
- 17 D. Braga, F. Grepioni, G. I. Lampronti, L. Maini and A. Turrina, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 5621–5627.
- 18 L. Leclercq, I. Suisse, G. Nowogrocki and F. Agbossou-Niedercorn, *J. Mol. Struct.*, 2008, **892**, 433–437.
- 19 S. Aitipamula, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 2229–2238.
- 20 J. Bernstein, R. J. Davey and J. O. Henck, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 3440–3461.
- 21 F. Wöhler and J. von Liebig, *Ann. Pharm.*, 1832, **3**, 249–282.
- 22 W. I. F. David, K. Shankland, C. R. Pulham, N. Blagden, R. J. Davey and M. Song, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 7032–7035.
- 23 J. Thun, L. Seyfarth, C. Butterhof, J. Senker, R. E. Dinnebier and J. Breu, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2435–2441.
- 24 J. Thun, L. Seyfarth, J. Senker, R. E. Dinnebier and J. Breu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 6729–6731.
- 25 P. P. Bag, M. Patni and C. M. Reddy, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 5650–5652.
- 26 P. P. Bag and C. M. Reddy, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 2740–2743.
- 27 J. Breu, W. Seidl, D. Huttner and F. Kraus, *Chem.–Eur. J.*, 2002, **8**, 4454–4460.
- 28 P. A. Williams, G. E. Hughes, G. K. Lim, B. M. Kariuki and K. D. M. Harris, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 3104–3113.
- 29 C. Butterhof, W. Milius and J. Breu, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 3945–3950.
- 30 *Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology - Vapor Pressure of Chemicals*, ed. J. Dykyj, J. Svoboda, R. C. Wilhoit, M. Frenkel and K. R. Hall, Springer, Berlin Heidelberg, Germany, 2000.
- 31 I. Dance and M. Scudder, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 2233–2247.
- 32 E. R. McNellis, J. Meyer and K. Reuter, *Phys. Rev. B*, 2009, **80**.
- 33 A. Tkatchenko and M. Scheffler, *Phys. Rev. Lett.*, 2009, **102**.
- 34 B. Civalieri, C. M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano and P. Ugliengo, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 405–410.
- 35 B. G. Pfommer, M. Cote, S. G. Louie and M. L. Cohen, *J. Comput. Phys.*, 1997, **131**, 233–240.
- 36 A. Burger and R. Ramberger, *Microchim. Acta*, 1979, **72**, 259–271.
- 37 H. J. Flammersheim, *Krist. Tech.*, 1974, **9**, 299–311.
- 38 *TOPAS Academic Technical Reference, Version 4.1*, A. A. Coelho, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, 2007.
- 39 S. J. Clark, M. D. Segall, C. J. Pickard, P. J. Hasnip, M. J. Probert, K. Refson and M. C. Payne, *Z. Kristallogr.*, 2005, **220**, 567–570.
- 40 J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865–3868.

Anhang A.3

Influence of Cation Size on the Co-crystallisation of Benzoic Acid with Different Benzoates

Copyright 2013 Wiley. Used with permission from C. Butterhof, W. Milius und J. Breu, *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, **2**, 308-311.

Influence of Cation Size on the Co-crystallisation of Benzoic Acid with Different Benzoates

Christian Butterhof,^[a] Wolfgang Milius,^[a] and Josef Breu*^[a]

Dedicated to Professor Hartmut Bärnighausen on the Occasion of His 80th Birthday

Keywords: Co-crystals; Crystal structure; Benzoic acid; Lithium benzoate; Lithium

Abstract. In the pharmaceutical industry many new active pharmaceutical ingredients (APIs) are marketed as carboxylic salts because of enhanced solubility and dissolution rates. These salts are, however, often hard to crystallise and/or exhibit a low degree of crystallinity. The reason may be the largely differing sizes of cation and anion. One way out of the resulting “coordination dilemma” is the formation of co-crystals of the salt with its neutral acid which delivers additional coordination sites for the cation. In this line, the crystal structure of a new co-crystal of benzoic acid (HBz) and lithium benzoate (LiBz)

with composition 1HBz:1LiBz was determined and was compared to published ionic co-crystals of other alkali salts with respect to the structure determining criteria: coordination number of the cation, ratio of HBz:Bz[−], mode of coordination of the carboxylic groups (mono- or bidentate), and connectivity (edge- or corner-sharing) between neighbouring polyhedra. The new crystal structure is closely related to form A of 2HBz:1NaBz. Both crystal structures contain dimers with shared edges which are further connected by bridging bidentate ligands to tapes.

Introduction

Most APIs require sufficient solubility and dissolution rates to assure bioavailability and effective drug concentrations in body fluids.^[1–3] Therefore, many APIs are marketed as carboxylic salts, usually in 1:1 stoichiometry of cation:anion. With 1:1 stoichiometry and since the molecular volumes of small inorganic cations are much lower than the volumes of the large organic anions, it is difficult to arrange enough anions around the cation to satisfy the coordination needs of the cations.^[4] Consequently, such salts are often difficult to crystallise. Here we study benzoates as simple model compounds to explore this problem. For instance, the structures of such simple compounds like NaBz and KBz could not be determined yet. In the case of NaBz, the powder diffraction pattern is not well resolved, showing only few and broad reflections which indicate structural disorder and only partial ordering. One reason for the problematic crystallisation behaviour may be related to the 1:1 stoichiometry. In order to realise the common sixfold coordination for sodium, the coordination polyhedra would have to be connected by shared edges and corners, even if the carboxylate group would act as bidentate ligand. Unfortunately, the large ratio of the volume of the benzoate anion

compared with the sodium cation hampers connection of polyhedra. In any case, for NaBz indexing and hence structure solution proved impossible up to now.^[5] One way out of the “coordination dilemma” is the formation of co-crystals of the salt with its neutral acid which delivers additional coordination sites for the cation. While in this paper we focus on the structural implication of co-crystal formation, in the pharmaceutical context co-crystals have recently received considerable attention because it was found that in many cases physical properties like solubility, dissolution rate, etc. were superior to the pure compounds.^[6–10] For such co-crystals of carboxylic acid salts in general and benzoates in particular, the crystal structures will be determined and are characterised by the subtle balance of the following factors: a) size of the cation which in turn determines the coordination number, b) ratio of HBz:Bz[−], c) mode of coordination of the carboxylic groups (mono- or bidentate), d) connectivity (edge- or corner-sharing) between neighbouring polyhedra. Consequently with any given cation size, only specific ratios of HBz:Bz[−] will be capable to realise three-dimensional periodic structures. Here we report the so far unknown structure of a co-crystal of LiBz and compare it with published structures of the other alkali metal salts.

Results and Discussion

The smallest alkali metal cation Li⁺ (volume: 2 Å³)^[11] was found to require a 1:1 (anion : neutral acid) stoichiometry to crystallise and resides in a fourfold coordination. Additionally, a series of tribochemical co-crystallisations (applying solvent-drop-grinding)^[12] were performed using stoichiometric ratios

* Prof. Dr. J. Breu
Fax: +49-921-55-2788
E-Mail: josef.breu@uni-bayreuth.de

[a] Department of Inorganic Chemistry I
University of Bayreuth
Universitätsstr. 30
95440 Bayreuth, Germany

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/zaac.201200464> or from the author.

(2:1; 3:1; 1:2; 1:3) between HBz and LiBz (see Experimental section). Here always a mixture of the 1:1 co-crystal product together with excess HBz or LiBz, respectively, was obtained as indicated by X-ray powder diffraction (see Figures S1, S2, and S3 in the Supporting Information). Table 1 shows the crystallographic data and Figure 1 the asymmetric unit of the co-crystal 1HBz·1LiBz (one formula unit HBz and one formula unit LiBz) as ORTEP plot. The molecular packing is shown in Figure 2. As it is shown in Figure 2(a), the structure consists of tapes, which are stacked along the *a*-axis. Benzoate and benzoic acid ligands are arranged alternating on the sides of the tapes. Between these tapes van der Waals forces and π - π -stacking interactions are the main interaction forces. The π - π interaction distances between adjacent phenyl rings (C(2)–C(7)) and (C(9)–C(14)) are 4.28(6) Å and 4.85(2) Å.

Table 1. Crystallographic data and refinement details for the co-crystal 1HBz·1LiBz.

| | |
|--|--|
| Empirical formula | C ₁₄ H ₁₁ LiO ₄ |
| Formula weight | 250.17 |
| Temperature /K | 173(2) |
| Crystal system | triclinic |
| Space group | <i>P</i> $\bar{1}$ |
| <i>a</i> /Å | 5.3629(11) |
| <i>b</i> /Å | 8.6472(17) |
| <i>c</i> /Å | 13.516(3) |
| α /° | 99.36(3) |
| β /° | 93.73(3) |
| γ /° | 95.70(3) |
| <i>V</i> /Å ³ | 613.3(2) |
| <i>Z</i> | 2 |
| ρ_{calc} /Mg·m ^{−3} | 1.355 |
| $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ /mm ^{−1} | 0.098 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0619 |
| <i>R</i> _{σ} | 0.0416 |
| No. reflns. | 7752 |
| Unique reflns. | 3246 |
| GOOF (<i>F</i> ²) | 1.095 |
| <i>R</i> ₁ ^{a)} (<i>I</i> ≥ 2 σ) | 0.0512 |
| <i>wR</i> ₂ ^{b)} (<i>I</i> ≥ 2 σ) | 0.1206 |
| <i>R</i> ₁ ^{a)} (all data) | 0.0685 |
| <i>wR</i> ₂ ^{b)} (all data) | 0.1343 |

a) $R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$. b) $wR_2 = [\Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$.

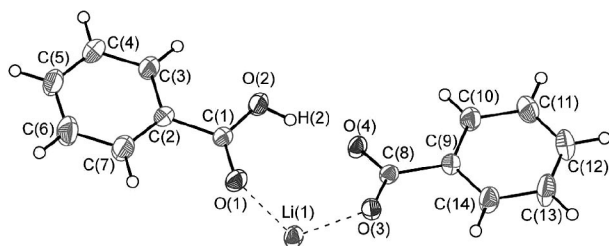


Figure 1. ORTEP plot and the crystallographic numbering scheme of the asymmetric unit employed for the co-crystals 1HBz·1LiBz. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

A side view on one of the tapes shows that lithium resides in a distorted tetrahedral coordination (see Figure 2(b) and Figure 3(a)). A space filling model (Figure 2(c)) highlights the dense packing in the tape. No space is available to arrange additional ligands around the lithium moieties. Within the

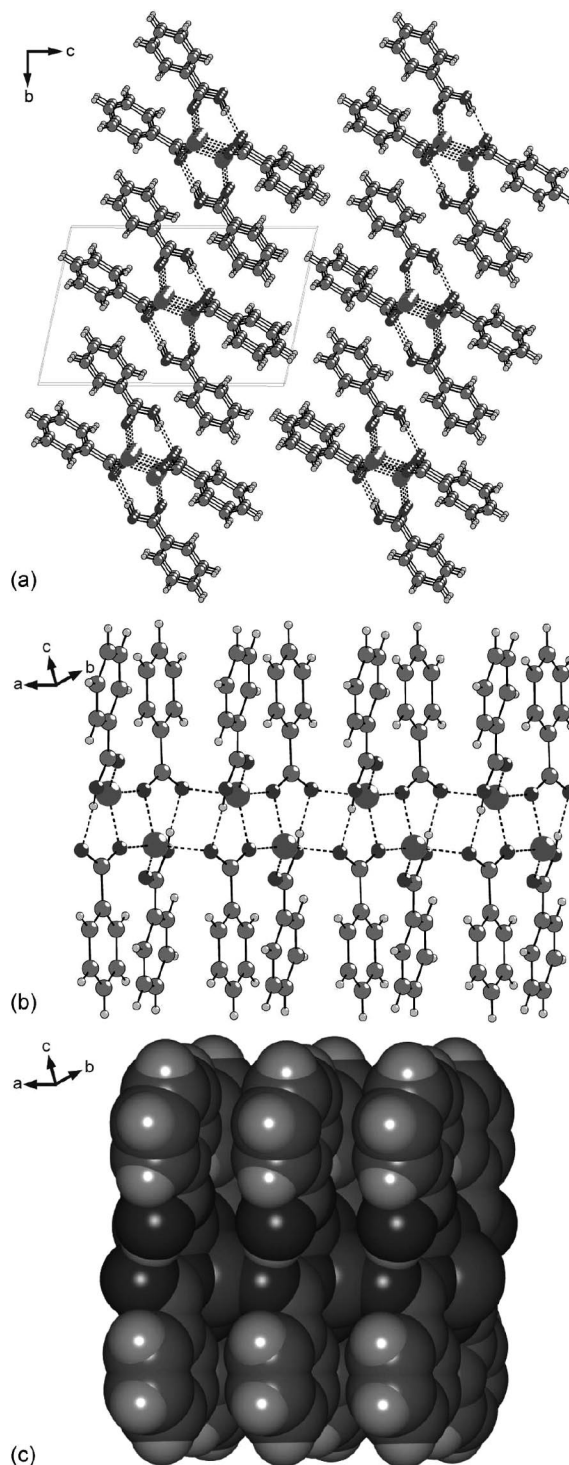


Figure 2. Molecular packing in the 1HBz·1LiBz co-crystal. (a) Packing of one-dimensional tapes along the *a*-axis. (b) Side view on one of the tapes. Coordination bonds and hydrogen bonds are shown as dashed lines. (c) Space filling model of one tape highlighting the dense packing around lithium.

tapes, dimers of edge-sharing tetrahedra become apparent. The dimers contain inversion centres in the middle of the shared edges. All carboxylic (HBz) and carboxylate (LiBz) groups act as monodentate ligands in respect to a given dimer. Symmetry

equivalent carboxylate groups are involved in the shared edge (Figure 3). The HBz molecule in a tetrahedron is coordinated with its carbonyl oxygen atom (O(1)). Six ligands are involved in the coordination sphere of a dimer and connect the dimer in both directions to the one-dimensional tape via two bridging carboxylate groups (Figure 3 (a)). An intra-dimer H-bonding between O(2) and O(4) (Figure 2(b), Figure 3(a) and Table 2) contributes to the formation of the tapes. This inter-dimer bond reinforces the dimer. Adjacent phenyl groups within the tapes are involved in shifted π -stacks (Figure 2(c)), (interaction between symmetry related phenyl rings of (C(2)–C(7)) and (C(9)–C(14))). The π – π interaction distance here is 5.36(3) Å.

In the following we compare this structure with published co-crystal structures of other alkali metal benzoates.^[5,13–15] Table 3 summarises this comparison with respect to the structure determining criteria mentioned in the introduction: coordination number, ratio of HBz : Bz[−], mode of coordination of the carboxylic groups (mono- or bidentate), and connectivity (edge- or corner-sharing) between neighbouring polyhedra. Figure 3 shows the connection of the polyhedra (primary building unit) to differing secondary building units in the various co-crystals. In respect to both the connection of primary and secondary building units, 1HBz·1LiBz and form A of the 2HBz·1NaBz, are most similar. Both contain dimers of edge shared polyhedra (tetrahedra in the case of Li⁺ vs. octahedra in the case of Na⁺) and realise the same interconnection scheme Figure 3a and Figure 3b): Bidentate ligands connect the dimers into infinite tapes. The tapes are then stacked by van der Waals forces. Although the cations are quite similar in size (2 Å³ vs. 3 Å³), as expected, Li⁺ prefers tetrahedral coordination which allows the same interconnectivity but with differing stoichiometry.

Interestingly the sodium compound was found to be dimorphic.^[5,13] The second polymorph, while sticking to the same coordination and ratio of HBz / Bz[−], is built from infinite columns. The higher degree of condensation of coordination polyhedra in the secondary building units is then necessarily compensated by fewer bidentate ligands (Table 3).

The crystal structures of the potassium and ammonium compounds are isostructural despite the rather large difference in cation volume (10 Å³ vs. 24 Å³). As in form B of the sodium compound, the crystal structure consists of infinite columns of edge-sharing octahedra. The stoichiometry is, however, 1:1 (anion:neutral acid) indicating that the degree of connectivity must be higher for the potassium compound as compared to form B of the sodium co-crystal. While in the structure of the latter, neighbouring columns are stacked by van der Waals interactions, in 1HBz·1KBz neighbouring columns are connected by bidentate carboxylic groups into layers (Figure 3d). Thus, the higher connectivity in the potassium compound is utilised to realise a higher dimensionality.

Conclusions

Comparison of the various crystal structures of ionic co-crystals of alkali salts suggest that the particular coordination

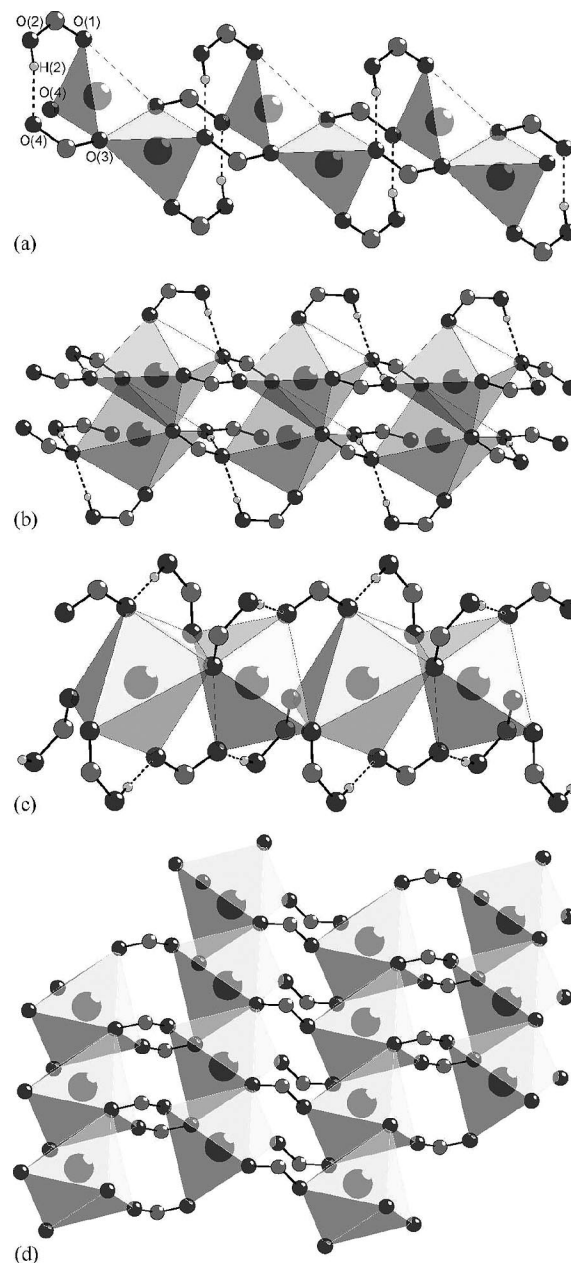


Figure 3. Overview of the connection of coordination polyhedra in the co-crystals: (a) 1HBz·1LiBz (b) 2HBz·1NaBz (form A) (c) 2HBz·1NaBz (form B) (d) 1HBz·1KBz. The exact connection is described in the text and Table 3. For clarity, phenyl rings of HBz and Bz[−] are not shown. Hydrogen bonds are shown as dashed lines.

Table 2. Summary of intermolecular interactions (D–H...A / Å, °) operating in the crystal structure of the ionic co-crystal 1HBz·1LiBz.

| D | H | A | H...A / Å | D...A / Å | <(DHA) / ° | Symmetry operation |
|------|------|------|-----------|------------|------------|--------------------|
| O(2) | H(2) | O(4) | 1.79 | 2.6158(16) | 166.7 | x, y, z |

requirements of the cations and dense packing constraints can both be served by regulating the ratio of HBz:Bz[−] and/or mode of coordination of the carboxylic groups (mono- or bidentate).

Table 3. Comparison of the packing features in the four ionic co-crystals.

| | 1HBz·1LiBz | 2HBz·1NaBz (form A) | 2HBz·1NaBz (form B) | 1HBz·1KBz |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Ratio HBz / Bz [−] | 1 / 1 | 2 / 1 | 2 / 1 | 1 / 1 |
| Cation | Li ⁺ | Na ⁺ | Na ⁺ | K ⁺ |
| Volume / Å ³ | 2 | 3 | 3 | 10 |
| Coordination number | 4 | 6 | 6 | 6 |
| Coordination | distorted tetrahedral | distorted octahedral | distorted octahedral | distorted octahedral |
| Connection of polyhedra | dimers with 1 shared edge | dimers with 1 shared edge | rods with 2 shared edges | rods with 2 shared edges |
| Secondary building units | tapes | tapes | columns | layers of interconnected columns |
| N [#] _{monodentate HBz ligands} | 1 | 1 | 4 | 0 |
| N [#] _{monodentate Bz[−] ligands} | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N [#] _{bidentate HBz ligands} | 0 | 2 | 0 | 3* |
| N [#] _{bidentate Bz[−] ligands} | 3 | 3 | 2 | 3* |

#number of ligand of particular type per polyhedron, * HBz/Bz[−] not distinguished

Experimental Section

HBz (purity > 99.5%) was purchased from Grüssing, LiBz (purity ≥ 99.0%) from Alfa Aesar. Ethanol was sourced from VWR (BDH Pro-labo). All chemicals and solvents were used without further purification. Distilled water was used.

X-ray powder diffraction traces were recorded using a PANalytical X-Pert Pro (Cu-K_α radiation, reflection geometry) diffractometer. Single-crystal X-ray diffraction analyses were performed using a STOE IPDS II instrument (Mo-K_α radiation) equipped with an Oxford cryostream system. Selected crystallographic data are listed in Table 1. The crystal structures were solved and refined using SHELXTL 5.1 (Bruker AXS). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically with the hydrogen atoms added to their geometrically ideal positions and refined isotropically except that the hydrogen atoms of the hydroxyl groups were located from the electron density and then refined using a riding model. All figures were drawn with the DIAMOND program. Crystallographic data for the structure in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. Copies of the data can be obtained free of charge on quoting the depository number CCDC-911587 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>)

1HBz·1LiBz

Single crystals were obtained from a supersaturated solution of HBz with LiBz in stoichiometric 1:1 ratio (total quantity: approx. 4500 mg) in 35 mL ethanol-water-mixture (4:1/v:v). The mixture was heated until all starting material was dissolved. Then the solution was cooled slowly (over 3 hours) to room temperature. Afterwards the solution was left at room temperature. After 3–5 days spicular, colourless crystals were found. These were filtered off the mother liquid and dried at room temperature.

Tribochemical Crystallisation

The popular method of solvent-drop-grinding with a typical hand-mortar was applied. Different ratios of HBz and NaBz (3:1; 2:1; 1:1; 1:2;

1:3) (total quantities: approx. 1500 mg) were wetted with the solvent (ethanol–water mixture (4:1/v:v)) and then ground to dryness.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Powder diffraction patterns of 1HBz·1LiBz and the solvent-drop-grinding products.

Acknowledgments

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP 1415), for financial support.

References

- [1] H. G. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Informa Healthcare, Inc., **2009**.
- [2] R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH Verlag Weinheim, Germany, **2006**.
- [3] J. Wouters, L. Quéré, *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, Royal Society of Chemistry, **2011**.
- [4] A. L. Rohl, D. M. Mingos, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 3541.
- [5] C. Butterhof, W. Milius, J. Breu, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3945.
- [6] N. Blagden, M. de Matas, P. T. Gavan, P. York, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 617.
- [7] S. L. Childs, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 4208.
- [8] N. Schultheiss, A. Newman, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2950.
- [9] N. Shan, M. J. Zaworotko, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 440.
- [10] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 499.
- [11] D. M. P. Mingos, A. L. Rohl, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3769.
- [12] A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Chem. Commun.* **2004**, 890.
- [13] C. Butterhof, K. Bärwinkel, J. Senker, J. Breu, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6744.
- [14] I. A. Oxtan, T. S. Cameron, O. Knop, A. W. McCulloch, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3831.
- [15] J. M. Skinner, G. M. D. Stewart, J. C. Speakman, *J. Chem. Soc.* **1954**, 180.

Received: October 19, 2012
Published Online: January 4, 2013

SUPPORTING INFORMATION

Title: Influence of Cation Size on the Co-crystallisation of Benzoic Acid with Different Benzoates

Author(s): C. Butterhof, W. Milius, J. Breu*

Ref. No.: Z201200464

Influence of Cation Size on the Co-crystallisation of Benzoic Acid with Different Benzoates

Christian Butterhof,[§] Wolfgang Milius,[§] and Josef Breu.^{§}*

[§] Inorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany.

Supporting Information

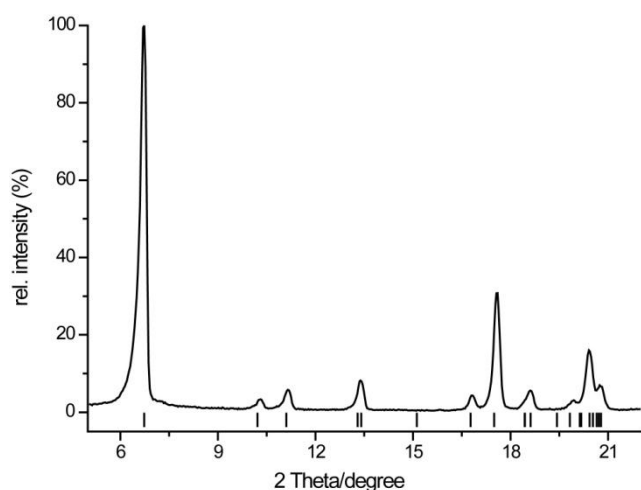


Figure S1. Powder diffraction pattern of the co-crystal 1 HBz · 1 LiBz. The ticks indicate the calculated reflections based on the crystal structure identified in the single crystal refinement.

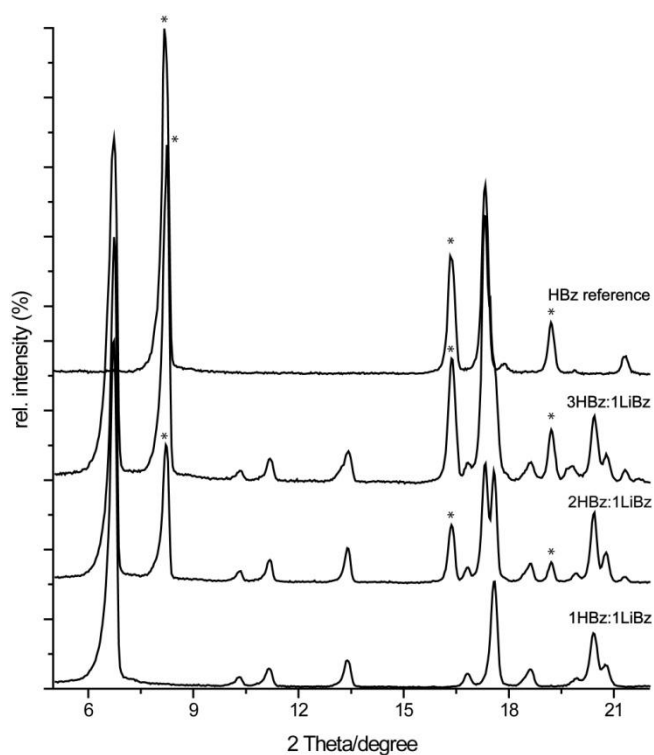


Figure S2. PXRD traces of products crystallised by solvent drop grinding from ethanol–water (4 : 1/v : v). In the ratios 3 HBz : 1 LiBz and 2 HBz : 1 LiBz the 1:1 co-crystal is in mixture with excess HBz what can be monitored by the appearance of peaks (*) related to HBz.

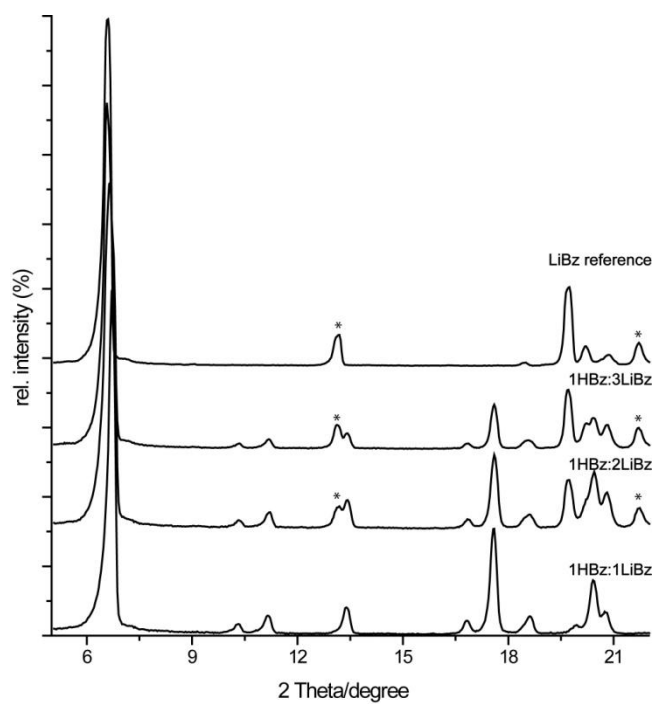


Figure S3. PXRD traces of products crystallised by solvent drop grinding from ethanol–water (4 : 1/v : v). In the ratios 1 HBz : 3 LiBz and 1 HBz : 2 LiBz the 1:1 co-crystal is in mixture with excess LiBz what can be monitored by the appearance of peaks (*) related to LiBz.

Anhang A.4

Microphase Separation with Small Amphiphilic Molecules: Crystal Structure of Preservatives Sodium Benzoate (E 211) and Potassium Benzoate (E 212)

C. Butterhof, T. Martin, W. Milius und J. Breu, *Z.Anorg.Allg.Chem.*, 2013, **15**, 2816-2821.

Microphase Separation with Small Amphiphilic Molecules: Crystal Structure of Preservatives Sodium Benzoate (E 211) and Potassium Benzoate (E 212)

Christian Butterhof,^[a] Thomas Martin,^[a] Wolfgang Milius,^[a] and Josef Breu^{*[a]}

Dedicated to Prof. W. Bensch on the Occasion of His 60th Birthday

Keywords: Amphiphiles; Crystal structure; Microphase separation; Sodium benzoate; Potassium benzoate; Food ingredient

Abstract. In the pharmaceutical industry many new active pharmaceutical ingredients (APIs) are marketed as carboxylic salts because of enhanced solubility and dissolution rates. These salts are, however, often hard to crystallize and/or exhibit a low degree of crystallinity. The reason may be found in the largely differing sizes of small inorganic cations and large organic anions in conjunction with the 1:1 stoichiometry, which makes it difficult to satisfy the coordination needs of the cations. Even rather small amphiphilic molecules like the widely used preservatives sodium benzoate (NaBz) and potassium benzoate (KBz) suffer of the same obstacle to crystallization. Both of these industrial products are marketed in semi-crystalline forms and no crystal structures were known up to now despite their industrial relevance. By applying long term annealing at 420 °C for 5 months

we obtained tiny needle-like crystals of NaBz, which were nevertheless suitable for single crystal structure determination. Interestingly, the number of symmetry independent units in the crystal structure is exceptionally high ($Z' = 5$), reflecting the difficulties in satisfying the coordination. Moreover, the small amphiphilic molecule undergoes a microphase separation into tubes with a hydrophilic core and a hydrophobic corona made up by the phenyl moieties. The tubes are arranged into a distorted hexagonal dense packing. Such microphases are well established with surfactants and block-copolymers, and it seems that even small amphiphilic molecules follow the same modes of crystallization. Interestingly, simply by changing the cation to KBz a competing microphase structure is realized. KBz crystallizes in a lamellar arrangement.

Introduction

Many Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are marketed as carboxylic salts to satisfy the required solubility and dissolution rates to assure bioavailability.^[1–3] One typical example for an API with a carboxylic group is Montelukast, a leukotriene D4 receptor antagonist widely used for the treatment of asthma.^[4] While the crystal structure of the acid is known, the salts of Montelukast are difficult to crystallize and the structures are unknown.^[5] The reason for these difficulties to obtain crystalline forms may be found in the largely differing sizes of small inorganic cations and large organic anions. In conjunction with the 1:1 stoichiometry it makes it difficult to satisfy the coordination needs of the cations and to arrange enough ligands around the cation.^[6]

Even rather small amphiphilic molecules like the widely used preservatives sodium benzoate (NaBz) and potassium benzoate (KBz) suffer of the same obstacle to crystallization.

Both these industrial products are marketed in semi-crystalline forms and no crystal structures were reported up to now despite their industrial relevance. Both compounds are used widely as preservatives in the food industry: NaBz (E 211) and KBz (E 212).^[7] The estimated worldwide production capacity is 100 kt per year for NaBz and 7 kt per year for KBz, respectively.^[8] Another interesting feature of NaBz is the formation of a smectic liquid crystal phase upon heating above 430 °C.^[9]

Similar to Montelukast, benzoic acid (HBz) crystallizes very well and the crystal structure could be determined as early as in 1955 by *Sim et al.*^[10] but none of the two salts could be crystallized well enough to solve the structures. The powder diffraction pattern of NaBz is not well resolved, showing only few and broad reflections indicating structural disorder and only low-dimensional ordering (Figure 1). Moreover, the featureless PXRD trace of NaBz cannot be indexed, most likely because it is lacking a three-dimensional translational symmetry.^[11] The powder pattern of KBz is much better resolved, however, indexing was not successful either. As will be discussed in more detail later, this is due to planar defects (stacking disorder) that shift some of the reflections to irrational non-Bragg positions and therefore this structural disorder hampers indexing (Figure 1).

Even if the carboxylate groups would act as bidentate ligands, with 1:1 stoichiometry, the common sixfold coordina-

* Prof. Dr. J. Breu
Fax: +49-921-55-2788
E-Mail: Josef.Breu@uni-bayreuth.de

[a] Department of Inorganic Chemistry I
University of Bayreuth
Universitätsstr. 30
95440 Bayreuth, Germany

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/zaac.201300436> or from the author.

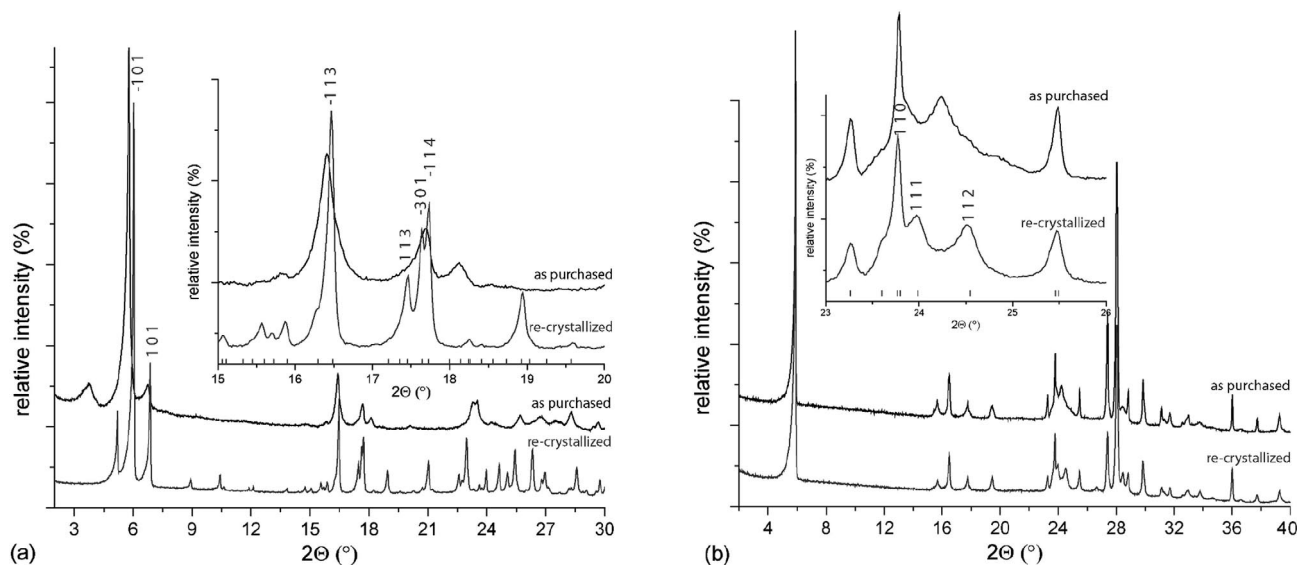


Figure 1. PXRD traces of NaBz (a) and KBz (b). The upper traces correspond to compounds as purchased, the lower traces to re-crystallized materials. For NaBz the number of reflections increased significantly and the reflections are much sharper after long-term annealing. In the case of KBz differences before and after re-crystallization are much more subtle. The inset shows, that nevertheless the asymmetry of lambda-shaped reflections caused by stacking defaults in the pristine material (upper trace) is cured and new reflections appear upon re-crystallization by slow evaporation from methanol (lower trace).

tion for sodium or potassium can only be realized, if the coordination polyhedra share edges and corners. Unfortunately, the space required for the large organic benzoate anion hampers joining of the polyhedra.

A way out of the dilemma is the formation of co-crystals of HBz with NaBz, which increases the number of ligands per inorganic cation.^[11] A co-crystal with the composition 2HBz·1NaBz (two formula units HBz and one formula unit NaBz) could be structurally characterized. Furthermore a second polymorph of this co-crystal (form B) could be crystallized by flash evaporation and also structurally characterized.^[12] In a review we compared these two polymorphs with analogue co-crystals of HBz and benzoates with different cations.^[13]

For the crystal structure of NaBz we proposed that it is composed of low dimensional building units, which are packed in a disordered way.^[11] By applying long term annealing at 420 °C for 5 months we now obtained tiny needle-like crystals of NaBz, which were nevertheless suitable for single crystal structure determination.

Results and Discussion

Optimization the Conditions of Crystal Growth for the Alkali Metal Benzoates

By employing crystallization methods from solutions, utilizing different solvents, for NaBz only poorly crystalline material could be obtained as indicated by the X-ray powder diffraction pattern (XRPD). Employing lower degrees of supersaturation (applying slow evaporation crystallization) for NaBz still a poorly crystalline powder [Figure 1(a)] was obtained. However we were able to grow small needle-like single crys-

tals of sufficient quality for structure determination by applying long term annealing at 420 °C in an oven with a very accurate temperature control (accuracy ± 0.5 °C) over 165 d. Long time annealing to promote crystallization is well established.^[14,15] Apparently the high temperatures allow for sufficient mobility of the molecules to heal the defects and arrange into a 3-dimensionally ordered structure. To prevent degradation by oxidation of NaBz, the powder was sealed in a gas tight quartz-ampule under vacuum. The PXRD trace obtained for NaBz after annealing shows significantly more and much narrower reflections indicating a more crystalline material [Figure 1(a)]. While additional reflections appear, a few reflections are already present in the powder pattern before the annealing procedure indicating that some structural features are retained during annealing. Additionally the morphology of the annealed material differed considerably (Figure S1, Supporting Information). While the material before annealing consists of irregular shaped and rather small particles, afterwards the morphology is needle-like with well-defined crystal faces and edges. Nevertheless, the long needles are very thin, bent, and fragile. A large number of crystals had to be screened before a crystal suitable for data collection could be identified.

Contrary to NaBz, KBz could be crystallized by a standard solution crystallization method. The best crystals could be obtained from methanol ($0.05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) as large platy crystals, applying slow evaporation crystallization. Like with NaBz, the crystals differ considerably in morphology and size before and after the re-crystallization (Figure S1). However, as it can be seen from SEM images the crystals are built up from stacked layers, which are slightly shifted and rotated against each other. These stacking faults run along the *c* axis of the crystal structure. The PXRD traces of KBz before and after re-crystallization differ little on a first sight. A closer look, how-

ever, reveals subtle but important differences [inset of Figure 1(b)]. The pristine material suffers of asymmetric, lambda-shaped *hk*-bands, for instance the *11*-band caused by stacking faults that occur frequently within the coherence length of the X-ray beam. Additionally, a irrational reflection at $24.24^\circ 2\theta$ is observed for this semi-ordered material that makes indexing of the trace impossible due to the non-Bragg nature of this peak. Upon re-crystallization by slow evaporation from methanol the asymmetry is cured and new reflections (*111*, *112*) appear in the region of the *11*-band, while the non-Bragg intensity vanishes completely.

While the stacking order improves a great deal as observed in the PXRD trace, some stacking faults remain especially in larger single crystals. Therefore, a large number of crystals had to be screened before a crystal suitable for data collection and structure solution could be identified. Most “single crystals” of KBz could not be indexed due to a significant number of stacking faults remaining. The diffuse intensity related to the stacking faults nevertheless induces slightly higher residual values in the refinement.

Crystal Structure of Sodium Benzoate

Despite the small crystal size and consequently rather low intensities, crystal structure solution and refinement of NaBz turned out to be straightforward. Table 1 shows the crystallographic data and Figure 2(a) the asymmetric unit of the crystal structure of NaBz as ORTEP plot. The molecular packing is shown in Figure 3 (left column). The structure consists of tapes, which run along the *b* axis. The hydrophilic carboxylate groups of the benzoate ligands are oriented towards the core of the tape, where additionally all Na⁺ reside. The hydrophobic

phenyl moieties of the ligands coat this core. The tapes resemble a worm-like micelle [Figure 3(c)]. These micelles are packed in hexagonally close resembling the hexagonal microphase of surfactants or block-copolymers. Between the tapes van der Waals forces and π - π -stacking interactions are the main interaction forces. For instance, along the *a* axis π - π interactions [distance between adjacent phenyl rings (C(2)–C(7)) and (C(9)–C(14)) is 5.77(9) Å] interconnect the adjacent tapes. The weak interaction forces interconnecting the tapes might explain the fragile and fibrous nature of the small crystals.

The number of symmetry independent entities in the unit cell ($Z' = 5$) is exceptionally high reflecting the difficulties in satisfying the coordination. There are very few crystals structures reported in the CSD with suchlike high Z' number.^[16,17] Steed investigated and found crystal structures with $Z' > 4$ to be extremely rare.^[18] $Z' = 6$ and $Z' = 8$ are slightly more typical and correspond to the existence of pseudosymmetry. One example for pseudosymmetry is the crystal structure of cholesterol monohydrate.^[19]

Along the tapes the sodium cations reside at two different heights [Figure 4(a)]. The coordination spheres of inner sodium cations is octahedral (Na[6]), the cations at the rim of the tapes, however reside in a slightly distorted quadratic prism (Na[5]). Rows of Na[5], Na[6], Na[6], Na[6], Na[5] are connected by shared edges and are tilted by ca. 38° in respect to the *b* axis. Adjacent rows at different height are connected by shared edges as well. Na–O distances of all polyhedra are summarized in Table S1 (Supporting Information). Adjacent phenyl groups within the tapes are involved in shifted π -stacks [Figure 3(b)], [interaction distance between adjacent phenyl rings of (C(2)–C(7)) and (C(16)–C(21)) is 4.01(4) Å; (C(16)–C(21)) and (C(30)–C(35)) is 4.01(5) Å; (C(2)–C(7)) and (C(9)–C(14)) is 4.02(5) Å; (C(9)–C(14)) and (C(23)–C(28)) is 4.05(3) Å, respectively].

To prove phase purity of the annealed NaBz, additionally a Rietveld refinement applying the benzoate molecules as rigid bodies was performed. The Rietveld plot is shown in Figure 5 and the results of the refinement are summed up in Table 2. The quality of the Rietveld fit is high indicating a phase pure material.

Crystal Structure of Potassium Benzoate

Most single crystals showed pronounced diffuse streaks and indexing proved impossible. From about 100 screened crystals only two could be indexed. With the data set collected for the chosen crystal, however, crystal structure solution and refinement turned out to be straightforward. Table 1 shows the crystallographic data and Figure 2(b) the asymmetric unit of the crystal structure of KBz as ORTEP plot. The molecular packing is shown in Figure 3 (right column). As with NaBz, the compound undergoes “microphase separation” upon crystallization, however, instead of the hexagonal, the lamellar phase is realized with KBz. The layers are stacked along the *c* axis. The hydrophilic parts of the compound again separate into the core of the layers and the phenyl moieties of the benzoate li-

Table 1. Crystallographic data for the single crystal refinement of NaBz and KBz.

| | NaBz | KBz |
|--|---|---|
| Crystal shape | needle | platelet |
| Molecular formula | C ₃₅ H ₂₅ Na ₅ O ₁₀ | C ₁₄ H ₁₀ K ₂ O ₄ |
| Formula weight | 576.40 | 320.42 |
| Temperature /K | 293(2) | 173(2) |
| Crystal system | monoclinic | orthorhombic |
| Space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (No. 14) | <i>P</i> ca2 ₁ (No. 29) |
| <i>a</i> /Å | 15.113(3) | 11.481(2) |
| <i>b</i> /Å | 6.4048(13) | 3.9265(8) |
| <i>c</i> /Å | 34.476(7) | 30.055(6) |
| α /° | 90 | 90 |
| β /° | 100.18(3) | 90 |
| γ /° | 90 | 90 |
| Volume /Å ³ | 3284.5(11) | 1354.9(5) |
| <i>Z</i> | 20 | 8 |
| Calculated density /mg·m ^{−3} | 1.457 | 1.571 |
| μ /mm ^{−1} | 0.161 | 0.708 |
| <i>R</i> _{int} | 0.2250 | 0.0935 |
| GOF | 0.647 | 1.099 |
| Reflections (unique/ unique > 2 σ) | 6280/1187 | 2434/1851 |
| <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ [obsd. data: <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] | 0.0699/0.1383 | 0.0695/0.2154 |
| <i>wR</i> ₂ (all data) | 0.1857 | 0.2260 |
| Largest residual/e·Å ^{−3} | 0.275 | 0.983 |

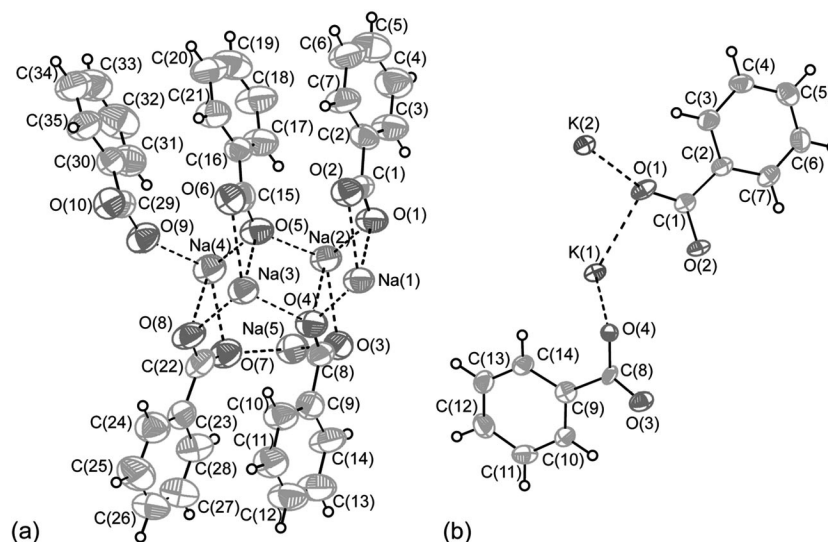


Figure 2. ORTEP plots and the crystallographic numbering schemes of the asymmetric units for the single crystal structures of NaBz (a) and KBz (b). Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Please note the exceptionally high number of symmetry independent molecules ($Z' = 5$) in the asymmetric unit of NaBz.

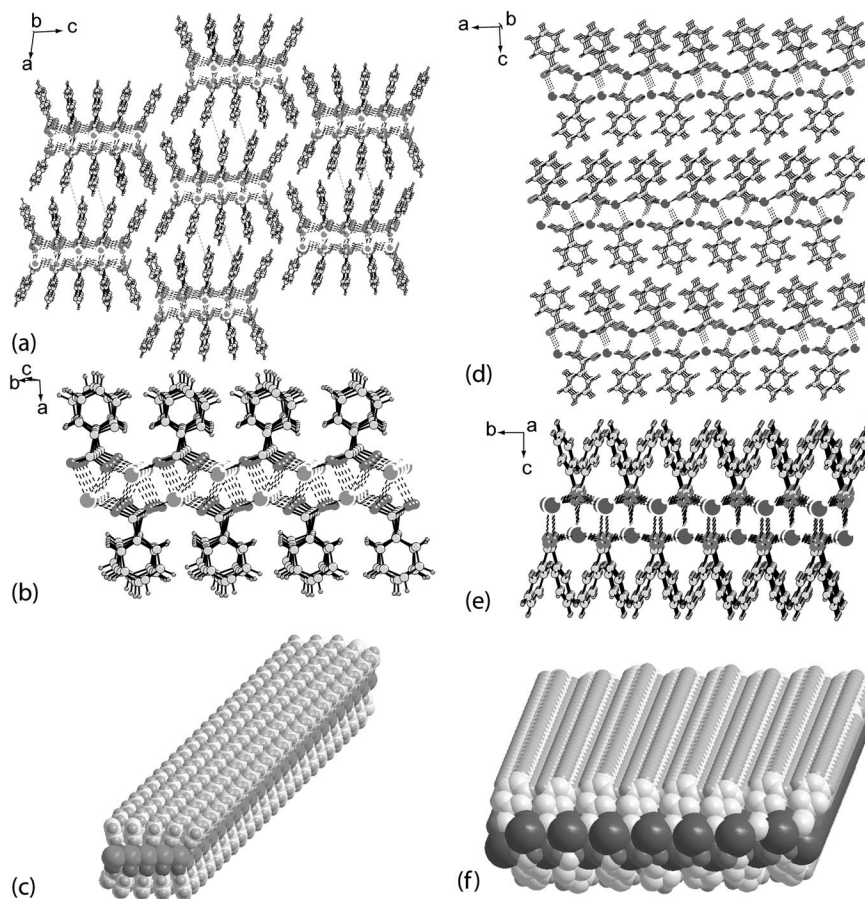


Figure 3. Molecular packing of the NaBz (left column) and KBz (right column) crystal structures. (a) Approximately hexagonal packing of tapes running along the *b* axis. π - π interactions between the tapes are dashed in grey. (b) Side view on this single tape. (c) Single tape representing a worm-like micelle. (d) Layers stacked along the *c* axis. (e) Side view on this single layer. Coordination bonds are dashed in black. (f) Single layer.

gands are at the surface of the layers. The layers are stacked by weak van der Waals forces, which is the reason for the stacking faults observed.

Within the layer [Figure 3(e)] π - π interactions are realized along the *b* axis [distance between adjacent phenyl rings (C(2)-C(7)) is 3.92(7) Å and (C(9)-C(14)) is 3.92(7) Å,

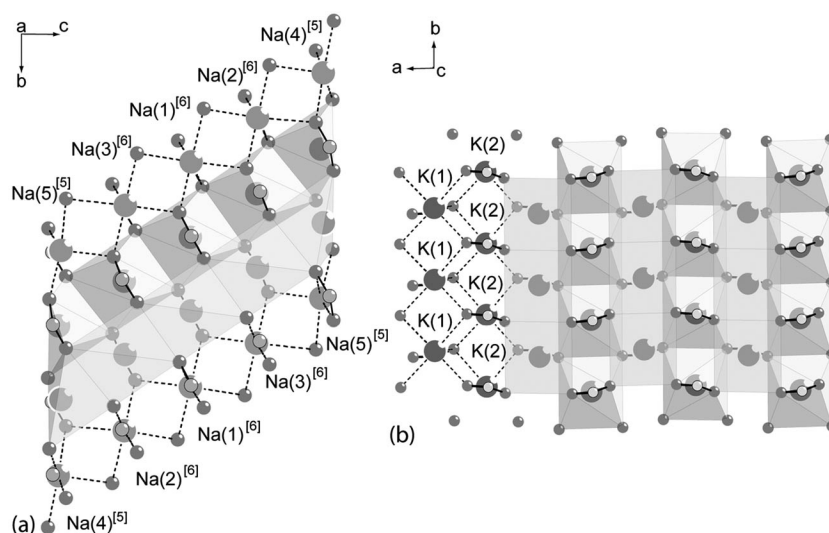


Figure 4. Coordination of the cations in NaBz (a) and KBz (b). The coordination polyhedra are interconnected by shared edges. The coordination number is noted in square brackets, while the labels of the atoms are given in parentheses.

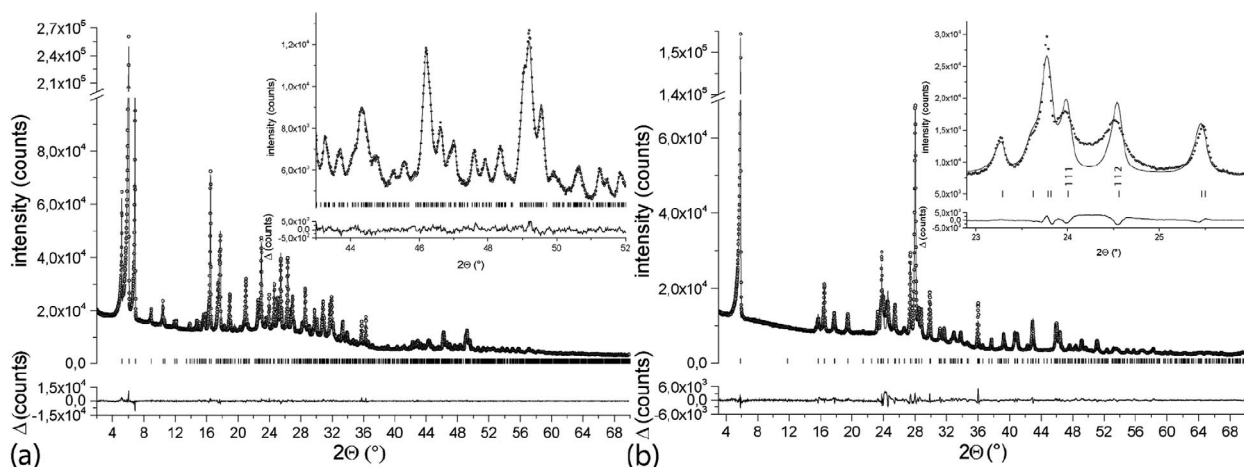


Figure 5. Rietveld refinement (applying TOPAS Academic) of the single crystal structure of NaBz (a) and KBz (b). With NaBz the refinement is showing the good fit between the observed and calculated data. Shown are the observed pattern (O), the best Rietveld-fit profile (—), the tick marks (|) indicate the positions of the Bragg reflections of the unit cell of NaBz. Δ means the difference. The inset shows the region from 44 to 52°2 θ . With KBz the Rietveld refinement shows obviously the stacking faults in the region 23 to 26°2 θ .

Table 2. Rietveld refinement details for the laboratory PXRD data obtained.

| Parameter | NaBz | KBz |
|------------------------------|-----------|------------|
| Temperature /K | 293(2) | 173(2) |
| <i>a</i> /Å | 15.045(2) | 11.4643(5) |
| <i>b</i> /Å | 6.3970(7) | 3.9426(1) |
| <i>c</i> /Å | 34.287(4) | 29.871(1) |
| β /° | 100.13(1) | 90 |
| Volume /Å ³ | 3248.8(7) | 1350.2(9) |
| <i>Z</i> | 20 | 8 |
| <i>Z'</i> | 5 | 2 |
| Data range | 1.5–70 | 1.5–70 |
| <i>R</i> _{Bragg} /% | 0.90 | 1.30 |
| <i>R</i> _{wp} /% | 2.13 | 5.0 |

respectively] and reinforce the bonding within the layers. All cations are coordinated in a distorted tetragonal prismatic way.

The two crystallographically independent potassium cations reside at different heights in the layers. By sharing edges, two chains running along *b* are formed with the tetragonal basal surfaces facing each other [Figure 4(c)]. The two chains are interconnected by additional shared edges. All together one single prism shares six edges with its nearest surrounding neighbors. The K–O distances of the two polyhedra are summarized in Table S2.

To check for phase purity of the re-crystallized KBz, additionally a Rietveld refinement (TOPAS Academic^[20]) applying the benzoate molecules as rigid bodies was performed. The Rietveld plot is shown in Figure 5 and the results of the refinement are summed up in Table 2. The quality of the Rietveld fit is high indicating a phase pure material. Even the 2 θ range of the *11*-band (inset) is well reproduced. Nevertheless, the background between the *111* and the *112* reflections is too high

indicating some remaining stacking faults even after recrystallization.

Conclusions

Laborious optimization of the crystallization conditions allowed to significantly reduce structural disorder and paved the way to solving the structure of the commercially most relevant food preservatives E 211 (NaBz) and E 212 (KBz). Benzoate represents a small amphiphilic molecule with a polar carboxylic head group and a non-polar phenyl moiety. And indeed for both compounds a kind of microphase separation was observed upon crystallization. For NaBz a kind of hexagonal close packing of rod micelles is realized, while in the case of KBz a lamellar arrangement was found. With surfactants and block-copolymers^[21] changes of microphases are triggered by concentration, temperature, or the relative lengths of the blocks. Comparing the crystal structure of the two compounds NaBz and KBz, it is worth noting that the minute change of the relative volumes of inorganic cations and organic anion already trigger a change in the microphase separation realized upon crystallization.

Experimental Section

Crystallization: NaBz (purity $\geq 99.0\%$) and KBz (purity $\geq 99.0\%$) were both purchased from Fluka. Methanol AnalaR NORMAPUR was sourced from VWR BDH Prolabo and was used without further purification.

Small needle-like single crystals of NaBz were obtained by annealing. NaBz (ca. 0.5 g) was sealed in a gas tight quartz-ampule and heated in a furnace with a very accurate temperature control (accuracy $\pm 0.5^\circ\text{C}$) [Carbolite LHT 6/30 with two temperature control units (unit 1: Eurotherm E3216P1 (PID (Proportional Integral Derivative) regulator; unit 2: Eurotherm E2132)] for 165 d at 420°C . Temperature control unit 2 was set to 422°C to prevent overheating. Please note that above this temperature slow decomposition of NaBz was observed.

Single crystals of KBz were crystallized from a solution of KBz in methanol ($0.05\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) by very slow evaporation crystallization in a perforated snap cap vessel at room temperature. After 7 d, small platy crystallites appeared. They were filtered off the mother liquid und dried at room temperature.

PXRD: Measurements were performed using a STOE STADI P ($\text{Cu-}K_{\alpha 1}$ radiation, transmission geometry) diffractometer equipped with a fast, high resolution silicon strip detector DECTRIS Mythen1K. PXRD traces at low temperature were measured on the same instrument equipped with an Oxford Cryostream 700 Series temperature control unit.

SEM: Scanning electron microscopy was performed with a Zeiss LEO1530 FESEM.

Single Crystal X-ray Diffraction: Data were collected with a STOE IPDS I instrument (173 K and 293 K, $\text{Mo-}K_{\alpha}$ radiation) equipped with an Oxford Cryosystems Cryostream system. Selected crystallographic

data are listed in Table 1. The crystal structure was solved and refined using SHELXTL 5.1 (Bruker AXS). The crystal of KBz was found to be racemically twinned with a volume fraction of 24 % for the minority domain. All figures were drawn with the DIAMOND program. Crystallographic data for the structure in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. Copies of the data can be obtained free of charge on quoting the depository number CCDC 957991-957992 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): SEM images of the crystals and cation – anion distances of the different coordination polyhedral.

Acknowledgements

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP 1415) for financial support.

References

- [1] H. G. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2nd ed. Informa Healthcare, Inc., **2009**.
- [2] R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, 1st ed., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2006**.
- [3] J. Wouters, L. Quéré, *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, 1st ed., Royal Society of Chemistry, **2011**.
- [4] D. F. Schoors, M. Desmet, T. Reiss, D. Margolskee, H. Cheng, P. Larson, R. Amin, G. Somers, *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **1995**, *40*, 277–280.
- [5] J. Thun, W. Milius, B. Wedel, A. Ridder, P. Moersdorf, J. Breu, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 1306–1308.
- [6] A. L. Rohl, D. M. Mingos, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3541–3552.
- [7] E. Luck, *Zbl. Bakt. Mik. Hyg. B* **1985**, *180*, 311–318.
- [8] United Nations Environmental Programme (UNEP), **2001**, Benzoates, Organization for Economic Cooperation and Development Screening Information Dataset. UNEP Publications. Available: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/BENZOATES.pdf>.
- [9] R. Van Deun, J. Ramaekers, P. Nockemann, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, K. Binnemans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 563–571.
- [10] G. A. Sim, J. M. Robertson, T. H. Goodwin, *Acta Crystallogr.* **1955**, *8*, 157–164.
- [11] C. Butterhof, W. Milius, J. Breu, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3945–3950.
- [12] C. Butterhof, K. Bärwinkel, J. Senker, J. Breu, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6744–6749.
- [13] C. Butterhof, W. Milius, J. Breu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 308–311.
- [14] Y. C. Kim, I. J. Chung, *Polym. J.* **1993**, *25*, 1257–1265.
- [15] L. L. Kukkonen, I. M. Reaney, D. Furniss, A. B. Seddon, *Phys. Chem. Glasses* **2001**, *42*, 265–273.
- [16] J. Bernstein, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2011–2018.
- [17] S. Mahapatra, T. S. Thakur, S. Joseph, S. Varughese, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3191–3202.
- [18] J. W. Steed, *CrystEngComm* **2003**, 169–179.
- [19] B. M. Craven, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1979**, *35*, 1123–1128.
- [20] A. A. Coelho, *TOPAS Academic Technical Reference, Version 4.1*, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, **2007**.
- [21] L. Leibler, *Macromolecules* **1980**, *13*, 1602–1617.

Received: August 28, 2013
Published Online: October 7, 2013

SUPPORTING INFORMATION

Title: Microphase Separation with Small Amphiphilic Molecules: Crystal Structure of Preservatives Sodium Benzoate (E 211) and Potassium Benzoate (E 212)

Author(s): C. Butterhof, T. Martin, W. Milius, J. Breu

Ref. No.: Z201300436

Microphase Separation with Small Amphiphilic Molecules: Crystal Structure of Preservatives Sodium Benzoate (E 211) and Potassium Benzoate (E 212)

*Christian Butterhof§, Thomas Martin§, Wolfgang Milius and Josef Breu. §**

§ Inorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany.

Supporting Information

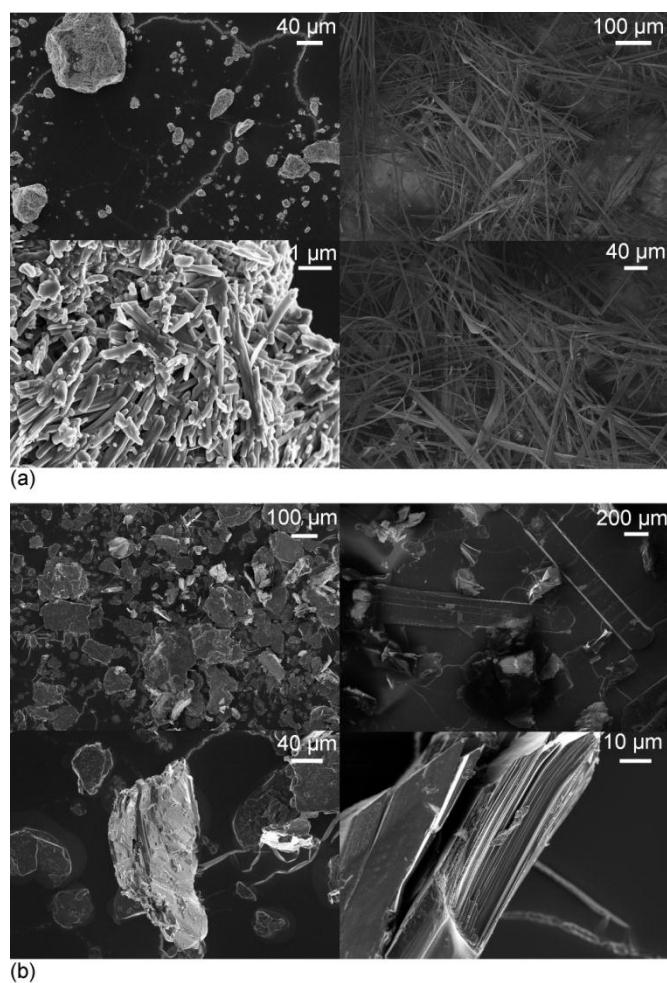


Fig. 1. SEM Images of NaBz (a) and KBz (b). On the left side the compounds as purchased and on the right side the re-crystallized materials are shown. In the case of NaBz (a, right) brittle, bend, needle-like crystallites were obtained after long term annealing. In the case of KBz (b, right) by slow evaporation crystallization from methanol large, platy crystals showing stacking faults along the *c*-axis are obtained.

Table S1. Na-O distances in the polyhedra. In brackets the corresponding symmetry operations are given, while in the cases of (x, y, z) no information is given.

| | Na(1) | Na(2) | Na(3) | Na(4) | Na(5) |
|---------------------|---|---------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| coordination number | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 |
| O(1)-Na(x) (Å) | 2.4868(53) and 2.3640(25) (1-x, 2-y, -z) | 2.3906(69) | | | |
| O(2)-Na(x) (Å) | 2.5521(57) and 2.3188(66) (1-x, 1-y, -z) | | 2.3866(66) (1-x, 1-y, -z) | | |
| O(3)-Na(x) (Å) | | 2.5085(58) | 2.3111(66) (x, -1+y, z) | | 2.3246(63) |
| O(4)-Na(x) (Å) | 2.4547(72) | 2.6199(54) | 2.3423(65) | | |
| O(5)-Na(x) (Å) | | 2.3239(71) | 2.4492(55) | 2.3879(70) | |
| O(6)-Na(x) (Å) | 2.4508(63) (1-x, 1-y, -z) | 2.3208(66) (x, 1+y, z) | 2.6417(57) | | |
| O(7)-Na(x) (Å) | | | | 2.4651(60) | 2.2594(71) |
| O(8)-Na(x) (Å) | | | 2.6453(72) | 2.5904(56) | 2.3113(65) (x, 1+y, z) |
| O(9)-Na(x) (Å) | | | | 2.3031(69) | 2.3848(64) (x, 1+y, z) |
| O(10)-Na(x) (Å) | | 2.5933(65) (x, 1+y, z) | | 2.3175(68) (x, 1+y, z) | 2.6625(56) (x, 1+y, z) |

Table S2. K-O distances in the polyhedra. In brackets the corresponding symmetry operations are given, while in the cases of (x, y, z) no information is given.

| | K(1) | K(2) |
|---------------------|--|--|
| coordination number | 6 | 6 |
| O(1)-K(x) (Å) | 2.7682(89) | 2.6079(75) and 2.7523(75) (x, 1+y, z) |
| O(2)-K(x) (Å) | 3.0504(89) | 2.6684(70) (0.5+x, 1-y, z) and 2.7046(70) (0.5+x, 2-y, z) |
| O(3)-K(x) (Å) | 2.6936(78) (0.5+x, 1-y, z) and 2.7886(78) (0.5+x, 2-y, z) | 3.1386(90) (0.5+x, 2-y, z) |
| O(4)-K(x) (Å) | 2.7423(65) and 2.7462(65) (x, -1+y, z) | 2.6844(64) (0.5+x, 2-y, z) |

Anhang A.5

Thermoanalytical Evidence of Metastable Molecular Defects in Form I of Benzamide

Reprinted with permission from C. Butterhof, T. Martin, P. Ectors, D. Zahn, P. Niemietz, J. Senker, C. Näther und J. Breu, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 5365-5372. Copyright 2012 American Chemical Society.

Thermoanalytical Evidence of Metastable Molecular Defects in Form I of Benzamide

Christian Butterhof,[§] Thomas Martin,[§] Philipp Ectors,[#] Dirk Zahn,^{*,#} Paul Niemietz,[‡] Jürgen Senker,^{*,‡} Christian Näther,^{*,†} and Josef Breu^{*,§}

[§]Inorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany

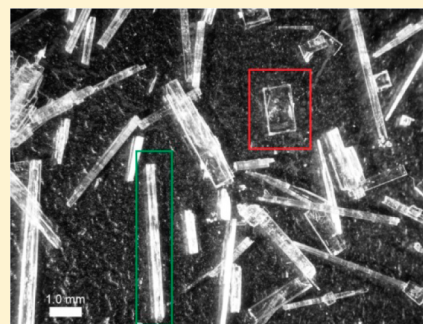
[#]Theoretical Chemistry/Computational Chemistry Center, University of Erlangen-Nuremberg, Nägelsbachstraße 25, 91052 Erlangen, Germany

[†]Inorganic Chemistry, Christian-Albrechts-University Kiel, Max-Eyth-Straße 2, 24098 Kiel, Germany

[‡]Inorganic Chemistry III, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany

S Supporting Information

ABSTRACT: Friedrich Wöhler and Justus von Liebig discovered the first case of molecular polymorphism when crystallizing benzamide in 1832.¹ Thus far only microcrystalline mixtures of metastable phases with the thermodynamically stable form I were available. Optimizing the conditions for crystal growth now gave access to single crystals of the metastable form III which allowed for a detailed comparison of form I and form III by Raman and IR spectroscopy and thermoanalysis. Surprisingly, in the course of detailed differential scanning calorimetry (DSC) measurements for form I an endothermic peak prior to melting was observed. As proven by temperature dependent powder diffraction, thermal microscopy, molecular dynamic (MD) simulations, and solid-state NMR, this premelting thermosignal is not related to an enantiotropic phase transition of form I into form III with a transition temperature close to the melting point. Rather the thermosignal is related to a significant population of metastable defects in form I. While form III melts via a conventional disorder nucleation and growth mechanism, form I accumulates thermally activated metastable point defects involving locally more mobile defect molecules well below T_m . The spin–lattice relaxation experiments suggest an activation barrier larger than 55 kJ/mol. From a combination of DSC, solid state NMR, and MD simulations we provide conclusive evidence for such defects that could play a significant role in selective polymorph transformations of molecular crystals.



INTRODUCTION

Control of polymorphism, the ability of a substance to crystallize in at least two crystal forms, remains one of the most challenging topics in the field of crystal engineering.^{2–5} In the pharmaceutical industry polymorphism is of concern since different polymorphs of the same molecule exhibit different physicochemical properties.^{6–8} Moreover, experience has shown that different polymorphs might be granted individual patent protection.^{8,9} In 1832 Wöhler and Liebig discovered the first case of polymorphism for molecular crystals.¹ Meanwhile three polymorphs of benzamide could be characterized structurally. The crystal structure of the thermodynamically stable form I at room temperature (RT) was determined by Penfold and White from single crystal data in 1959.¹⁰ In the year 2005 the structure of a highly metastable form II could be solved from synchrotron powder diffraction data collected with a 17:83 mixture with form I by David et al.¹¹ Thun et al. managed to solve another metastable form III, which was ascribed as the polymorph Wöhler and Liebig described in 1832, from a mixture of form I and III by using laboratory powder diffraction data in 2007.¹² Form I can be crystallized from aqueous solutions as a pure phase by cooling slowly.

According to Ostwald's rule, applying higher degrees of supersaturation, the metastable form II and III can be crystallized. But both metastable forms could never be obtained as pure phases.¹³ In all experiments concomitant crystallization¹⁴ of form I and III, or with higher supersaturation, of form I, II, and III occurred.

To find crystal growth conditions for the metastable form III that would not eventually lead to secondary nucleation of the more stable form I is extremely difficult. As soon as secondary nucleation has occurred, solution mediated transformation of form III into form I in water is fast. Even when spotting secondary nucleation with in situ sensors and stopping crystal growth immediately at this point by filtration, we were only able to obtain 50:50 mixtures of form III with form I.¹² Moreover, these fast crystallizations yielded only microcrystalline materials. Recently, Kulkarni et al. reported the selective crystallization of polymorphs of isonicotinamide with different hydrogen bonding motifs (dimer/chain) by using appropriate

Received: July 12, 2012

Revised: September 12, 2012

Published: October 2, 2012

solvents that fix the desired hydrogen bonding motifs in solution.¹⁵ In that line, Chaudhari et al. followed the formation of hydrogen bonded dimers of benzamide and related compounds in deuterated chloroform solution by NMR using diffusion ordered spectroscopy (DOSY) and other techniques and established association constants for the complex formation in solution suggesting that polymorphs of benzamide might be selected in a similar way by the appropriate choice of solvent.¹⁶ The three structurally characterized forms of benzamide, however, all show the same hydrogen bonding motifs: Dimers are aligned via further hydrogen bonds to ribbons. The crystal structures only differ by the packing of these ribbons via comparatively weak π – π -stackings.^{12,13} For this reason, the polymorph selection is expected to be little influenced by the choice of solvent. And indeed, in our experience, the choice of solvent has no effect on the kind(s) of polymorph being obtained. Rather the outcome of the crystallization of benzamide is solely determined by the solubility of benzamide, the cooling rates that can be realized with a specific solvent (vapor pressure, boiling temperature), and consequently the supersaturation that can be generated. Clearly, benzamide crystallization is controlled by Ostwald's step rule. However, a low-energy polymorph has been proposed by crystal structure prediction routines that consist of catamer-chains instead of the dimer-ribbons.¹⁷ Attempts to crystallize this predicted form have, however, so far been unsuccessful, most likely because of the pronounced stability of the dimers even in highly polar solvents.

Extensive optimization of crystal growth conditions in solution for form III now yielded a mixture of macroscopically large single crystals of form III in a mixture with form I, which could easily be separated by hand allowing for the first time spectroscopic (infrared (IR), Raman) and thermoanalytical (differential scanning calorimetry (DSC)) characterization of form III. Comparison of the DSC data of form I with form III showed an unexpected endothermic signal well before melting.

Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) and powder X-ray diffraction (PXRD), both at elevated temperatures, and molecular dynamic (MD) simulations were applied to verify whether this endothermic peak might be related to an enantiotropic transformation of form I into form III suggesting that close to the melting point form III might actually be the thermodynamically stable polymorph.

■ EXPERIMENTAL SECTION

Modeling Details. *DFT Calculations.* Perdew-Burke-Ernzerhof exchange correlation functional, ultrasoft pseudopotentials¹⁸ with a wave function cutoff of 35 Ry and a secondary cutoff of 180 Ry along with an empirical dispersion correction as proposed by Grimme¹⁹ were applied during the full structural relaxation of cell and atomic positions within the plane-waves code pwscf.²⁰ A Monkhorst k-point grid of $4 \times 4 \times 1$ was used for all structures.

MD Simulations. We performed molecular dynamic simulations characterizing both form I and III as a function of temperature using an empirical force field based on a previous study dedicated to hypothetical polymorph transformations.²¹ A time step of 1 fs along with Ewald summation using a real space cutoff distance of 20 Å was used. Within a constant-pressure, constant-temperature simulation, heating at various rates was explored.

Form I was modeled using a $8 \times 9 \times 2$ supercell, form III with a $9 \times 8 \times 2$ supercell in order to get almost cubic simulation boxes. Temperature increments of 10 K, 5 K, 2.5 K, and 1.25 K have been used for sampling based on 45 ps runs for each step.

Crystallization. Benzamide (purity $\geq 99.0\%$) was purchased from Merck. Benzene was sourced from Sigma-Aldrich (purity $\geq 99.7\%$).

All chemicals and solvents were used without further purification. Distilled water was used.

Bulk Crystallizations. Bulk crystallizations from hot solutions of benzamide in water (0.347 M) and benzene (0.144 M) were performed in an automated lab reactor (LabMax) from Mettler Toledo that was equipped with a FBRM probe (focused beam reflectance measurement, Lasentech), an ATR (attenuated total reflectance) FT-IR probe (ReactIR, Mettler Toledo), and a very sensitive and accurate temperature control. Both solutions were heated until all starting material was dissolved (90 °C in the case of water and 75 °C in the case of benzene). Afterward both solutions were cooled (4 K/min), until the first crystallites of benzamide could be detected via the FBRM signal.

Separation of Single Crystals of Form III. A solution of benzamide in benzene (0.05 M) was heated to 70 °C until all starting material was dissolved. Afterward this solution was cooled to RT and then evaporated at RT over weeks (2–3) until all solvent is completely evaporated. Crystallites of different morphology, needles and platelets (Figure 2) can be observed by light microscopy.

Microscopy. Optical microscope studies had been carried out using a Leica S8APO. Thermomicroscopic measurements were performed using a hot stage FP82 from Mettler and a microscope (BX60) from Olympus using the Analysis software package from Mettler. The calibration was checked using benzoic acid, which showed that the temperature is shifted exactly by +3 °C. The measurements were performed with normal cover glasses which in some measurements were closed with glue to suppress sublimation.

DSC. Experiments were performed in closed Al pans using a DSC 1 STAR System and the software package STARe Software Versions 9.1–9.3 from Mettler. Heating rates of 0.1, 1, 3, 5, and 10 °C/min were applied. Because the compound tends to sublimate before melting the mass of the closed crucibles was determined before and after each measurement. The peak and onset temperatures as well as the enthalpies of form I were determined from several measurements, and for the enthalpies the standard deviation of the average value is given in parentheses. Please note that mechanical separation limited the available sample sizes of form III and only allowed three measurements. Consequently, the errors of thermoanalytical values for form III are higher as compared to values of form I. The instrument was calibrated using standard reference material and the actual calibration was additionally checked using indium.

PXRD. Measurements (Figures 8 and S2, Supporting Information) were performed using a STOE STADI P (CuK α radiation, transmission geometry) diffractometer equipped with a fast, high resolution silicon strip detector DECTRIS Mythen1K. The samples were filled in capillaries (diameter 0.5 mm). PXRD traces at elevated temperatures were measured on the same instrument equipped with an Oxford Cryostream 700 Series temperature control unit. Some PXRD traces (Figure 1) were also recorded using a PANalytical X-Pert Pro (CuK α radiation, reflection geometry) diffractometer.

Single-Crystal X-ray Diffraction. Data were collected using a STOE IPDS I instrument (173 K, MoK α radiation). Selected crystallographic data are listed in Table S1, Supporting Information. The crystal structure was solved and refined using SHELXTL 5.1 (Bruker AXS). All figures were drawn with the DIAMOND program.

Vibrational Spectroscopy. IR spectroscopy was performed on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer working with the Universal attenuated total reflectance (UATR) technique. Raman spectra were recorded on a LabRam spectrometer (with a resolution of 2 cm⁻¹), with a He–Ne laser (632.8 nm) (power of 15 mW for excitation), and a 20 \times objective.

NMR. All measurements were done on a Bruker Advance II spectrometer operating at a proton frequency of 300 MHz. The sample of form I was filled in a glass tube, evacuated and sealed under liquid nitrogen. To control the temperature a Bruker BVT 3000 digital was used heating the sample with a N₂ flow. The temperature stability was checked to be better than ± 0.1 °C. For the ¹H measurements a 90° pulse excitation of 2.5 μ s ($\nu_{\text{nut}} = 100$ kHz) with a saturation was used. The carbon measurements were recorded with a hahn-echo sequence and CW proton decoupling ($\nu_{\text{nut}} = 80$ kHz) during the

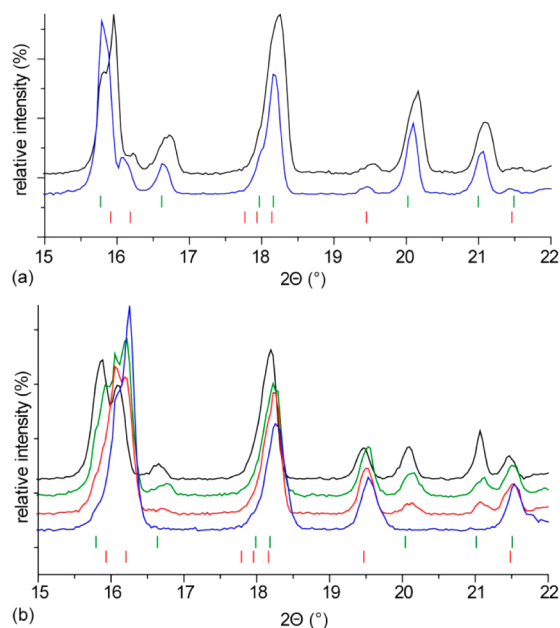


Figure 1. PXRD traces of samples collected at chosen time intervals (black: 0 min, green: 5 min, red: 10 min, and blue: 40 min) after cooling crystallization of benzamide in benzene (a) and water (b). The red ticks represent the expected peak positions for form I (red) and form III (green). In water the solution mediated transformation of form III to form I was complete within 40 min.

acquisition. The 90° pulse length for carbon was 2.4 μ s ($\nu_{\text{nut}} = 104$ kHz).

For the evaluation of the relaxation data a stretched exponential function

$$\text{KWW}(t, M_0^{T_1}, T_1, a, b) = M_0^{T_1} \left(1 - a e^{-\left(\frac{t}{T_1}\right)^b} \right)$$

was used.

The mean relaxation constants $\langle T_1 \rangle$ for the slow relaxing molecules (T_{11}) were calculated via the equation

$$\left\langle \frac{1}{T_1} \right\rangle = \frac{T_1 \Gamma(1/b)}{b}$$

22

For the measurements benzamide on the carbonyl position ^{13}C enriched was purchased from Sigma-Aldrich and freshly recrystallized from an aqueous solution yielding radiographically pure phase I.

RESULTS AND DISCUSSION

Optimization of the Crystallization of Form III. By fast cooling saturated hot aqueous solutions of benzamide at best 50% of form III can be obtained in a mixture with form I.¹² According to Ostwald's rule the metastable form III nucleates first before secondary nucleation of form I occurs. Due to the higher solubility of the metastable form III as compared to form I very fast solution mediated transformation of form III to form I then takes place. As long as secondary nucleation cannot be suppressed, the transformation can only be limited by filtration of the product as close as possible to the onset of the secondary nucleation event which unfortunately also limits the crystal growth period for the metastable form and tends to yield microcrystalline powder. Even when secondary nucleation cannot be suppressed, still the solution mediated transformation rate can be reduced by choosing other solvents in

which the crystal growth rate of form III is higher and/or the difference in solubility is lower. The solubility of benzamide in benzene (0.144 M) is significantly lower than in water (0.347 M).

We performed analogous cooling crystallizations of benzamide in water and benzene in a fully automated laboratory reactor to control crystallization conditions. The reactor was equipped with a FBRM probe allowing for detection of first crystallites and an ATR probe for monitoring the concentration of benzamide in solution (for details see Experimental Section). Concentrations were chosen to give saturated solutions close to the boiling point. The solutions were heated until all starting material was dissolved. Afterward both solutions were cooled until the first crystallites were detected by FBRM. Then the cooling was stopped and the temperature was held constant (44 and 49 °C for water and benzene, respectively). Samples were taken at chosen time intervals over the next 40 min and the phase composition was followed by PXRD (Figure 1).

The transformation of form III to form I can be monitored by the decrease of the reflections at 20.10° 2 θ (4.42 Å) and 21.06° 2 θ (4.22 Å).¹² In benzene solutions, a mixture of form III and form I was obtained by the cooling induced nucleation, but no appreciable transformation to form I can be seen over the period of 40 min, while at that time form III was completely transformed for the aqueous solutions. Apparently, the difference in intrinsic solubility of the two forms of benzamide in benzene is more similar, and consequently, the transformation became very slow. Additionally, changes in dissolution rates cannot be ruled out but could not be determined because of the low amount of form III available.

Evaporation of the concentrated solutions following cooling induced nucleation gave only agglomerates of coarse grained crystallites that could not be mechanically separated.

Therefore, the concentration was lowered to reduce nucleation frequency during cooling. The solubility of benzamide in benzene at RT is 0.01 M. When a hot 0.05 M solution of benzamide in benzene was cooled to RT fewer nuclei, still of both form III and form I are produced. During subsequent slow solvent evaporation over a period of 2–3 weeks crystal growth produced macroscopic crystals of different morphology: platelets and needles (Figure 2).

The literature suggested that platelets should correspond to form I and needles to form III. To verify this, unit cell parameters were determined for two single crystals of different morphology which confirmed the assignment. Since the structure of form III could previously only be refined applying laboratory powder data collected for a 50:50 mixture, additionally a more reliable crystal structure of form III was determined applying single crystal data. Details of the structure refinement are compiled in Table S1, Supporting Information. While intramolecular distances and angles of the powder and single crystal refinement agree within the experimental error, intermolecular distances, angles, and torsions differed significantly (Figure 3). The discrepancies might, however, in part be due to the different temperatures, 173 K and RT, respectively, at which the data have been collected for the single crystal and the powder.

Despite the pronounced differences in intermolecular geometries, both structure solutions converge to the same minimum when being geometry-optimized applying density functional theory (Figure S1, Supporting Information).

Mechanical Separation and Characterization of Form III. Although laborious, the assignment of phases to

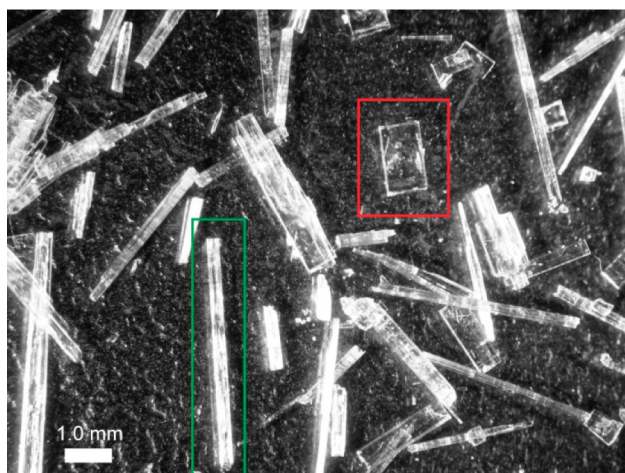


Figure 2. Light microscopy of the crystallization product of benzamide in benzene (cooling induced nucleation followed by crystal growth by slow evaporation). Platelets (marked by the red box) correspond to form I, while needles (marked by the green box) correspond to form III.

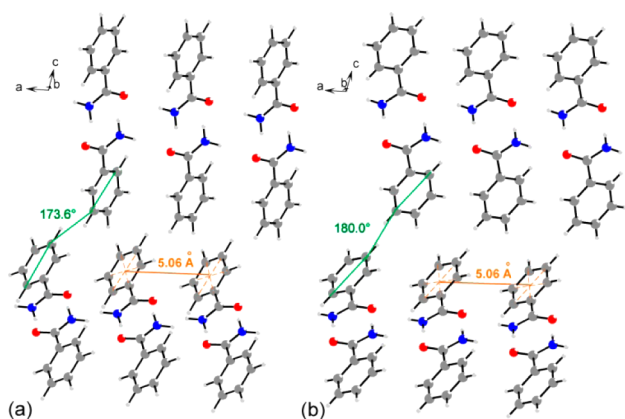


Figure 3. Comparison of the crystal structure of form III of benzamide as determined by laboratory powder data (50:50 blend with form I) (a) and single-crystal data (b). Selected intermolecular angles and distances between phenyl planes are shown.

morphology of the large crystals obtained, for the first time allowed for recovering of a phase pure sample of form III by mechanical separation. Phase purity was cross-checked by PXRD (Figure S2, Supporting Information) and the unit cell was refined. The phase pure sample of form III was used to collect IR- and Raman spectra and to record thermoanalytical data and compare it with data of form I.

Previously, we tried to identify characteristic vibrations for form III by comparing spectra of pure form I and mixtures of form I and form III.¹³ Unfortunately, the IR spectra showed no significant differences. Comparing the spectra of the pure phases (Figure 4) however reveals distinct shifts of frequencies. This will allow for deconvolution of bands overlapping in mixtures (for instance at approximately 1180 cm⁻¹ and 920 cm⁻¹) where the frequencies of pure phases differ by as much as 8 cm⁻¹, and consecutive quantitative analysis by simple IR. Raman spectra (Figure 5) even showed well separated characteristic bands for both form I and III which will offer even lower detection limits in mixtures.

DSC (Figure 6 and Table S2, Supporting Information) of separated pure form III in closed Al pans (heating rate: 1 °C/

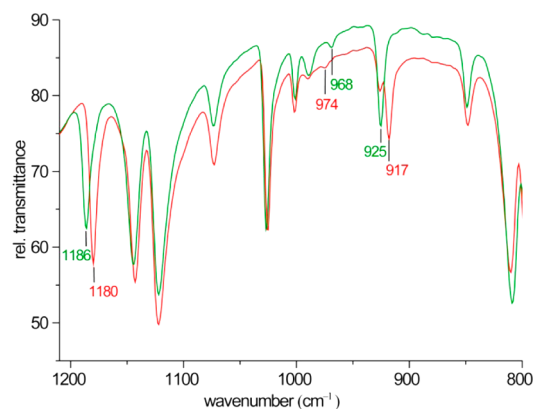


Figure 4. IR spectra of form I (red) and form III (green) of benzamide.

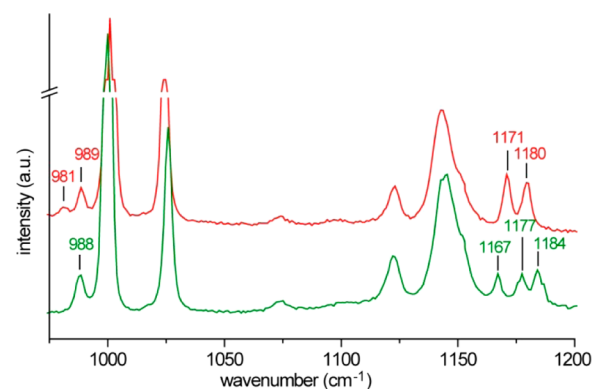


Figure 5. Raman spectra of form I (red) and form III (green) of benzamide.

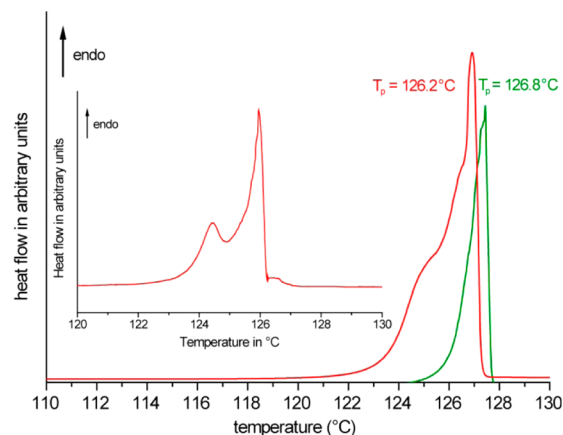


Figure 6. Typical DSC curves for form I (red) and form III (green) measured with 1 °C/min. The endothermic signal at form I has got one broad shoulder before the melting, there are two successive endothermic events. In the inset this can be pointed out by using small heating rates (0.1 °C), and the shoulder can be resolved as a second endothermic peak. In comparison the melting of form III showed a single peak.

min) gave an onset temperature for melting of $T_o = 126.1 (\pm 0.2) ^\circ\text{C}$ and the related enthalpy was determined to be $\Delta H = 187.8 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. No indications for other phase transitions were found; in particular, no transformation to form I prior to melting could be observed. Please note that mechanical separation limited the available sample sizes of form III.

Consequently, the errors of thermoanalytical values for form III are much higher as compared to values of form I. The differences of temperatures of the peak maximum therefore certainly are insignificant.

The onset temperature of the first endothermic event observed for form I was found to be $123.5 (\pm 0.2) ^\circ\text{C}$ and the related enthalpy was determined to be $\Delta H = 187.7 (\pm 0.9) \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ (Figure 6 and Table S2, Supporting Information). This endothermic signal for form I was, however, unusually broad and showed a shoulder. Lowering the heating rate to $0.1 ^\circ\text{C}/\text{min}$ (inset of Figure 6) improved the resolution and proved that clearly two successive endothermic events are involved with an onset temperature of the second peak of about $125.6 (\pm 0.2) ^\circ\text{C}$.

The nature of the endothermic event was, however, not apparent at this point. Entrapped benzene solvent molecules can be clearly ruled out as a possible cause. Amounts of solvent sufficient to produce the rather strong thermal signal would clearly be detectable by a weight loss in the TG, or by IR- and NMR-spectroscopy. No evidence was, however, found with any of these analytical techniques.

An obvious explanation would be an enantiotropic transformation of form I into form III with the latter being the high temperature phase. Consulting Burgers law²³ was impossible because both heats of fusion as well as melting points were identical within experimental errors.

Comparing the energy of both structures after energy minimization applying high-level DFT calculations using dispersion correction (see Modeling Details section), form III was found to be disfavored over form I by as little as 0.5 kJ/mol (per molecule). While this indicates that at least at 0 K form I should be the more stable structure, however, such a small energy difference cannot fully determine the relative thermodynamic stability at higher temperatures.

Trying to establish the relative thermodynamic stability by thermomicroscopy, we unfortunately struggled with the high vapor pressure of benzamide close to the melting point. Both forms started subliming before melting at a temperature that depended strongly on the size of the crystals. To limit sublimation eventually thermomicroscopic experiments were performed with the samples fixed between two glass plates that were closed with glue at the edges. In this case no appreciable sublimation was observed before melting. Even then it was impossible to decide which of the two forms melts first. This is not surprising in the light of the insignificant differences of temperatures of the peak maximum in DSC.

In two experiments where both crystals were in contact it looked like form I grew at the cost of form III and that form III melts before I (Figure 7). But because of the continuous and nearly parallel melting of both forms no definitive conclusions can be drawn from thermomicroscopy.

Next, a sample of pure form I was heated in a DSC experiment with a rate of $0.1 ^\circ\text{C}/\text{min}$ up to $124.4 ^\circ\text{C}$ where the maximum of the first endothermic peak occurs and then annealed for 30 min before it was analyzed by PXRD. No reflections of form III could be observed, suggesting that no enantiotropic conversion of form I into form III happened at the temperature of the first endothermic peak. Finally, a long-term solid equilibration of a mixture of form I into form III at a temperature of $100 ^\circ\text{C}$ monitored by in situ PXRD in a closed capillary was performed. Because of the high vapor pressure of benzamide at this temperature, it was crucial to ensure that the collected diffraction data were representative for the whole

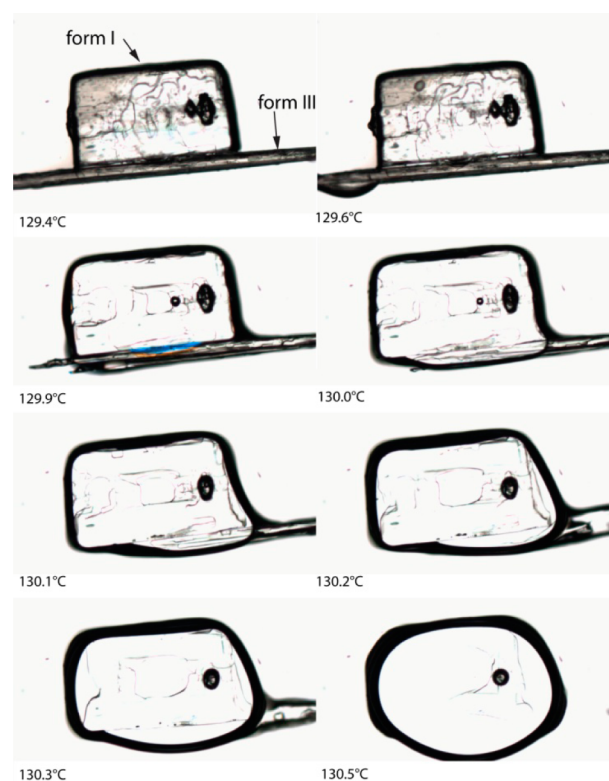


Figure 7. Thermomicroscopy of single crystals of form I (platelet) and III (needle) in contact upon heating (heating rate $0.5 ^\circ\text{C}/\text{min}$). It indicates that form III melts at lower temperatures and form I grows at the cost of form III but no definitive answer can be given.

volume of the sample. Therefore, special care was paid to accurate temperature control (accuracy $\sim 0.1 ^\circ\text{C}$), to minimizing the temperature gradient, and to limiting the sample volume as closely as possible to the volume actually irradiated by the beam. Over a period of almost one month a complete conversion to form I was observed (Figure 8). In line with DSC annealing experiments, this result suggested that form I remains the thermodynamically stable form over the whole temperature range.

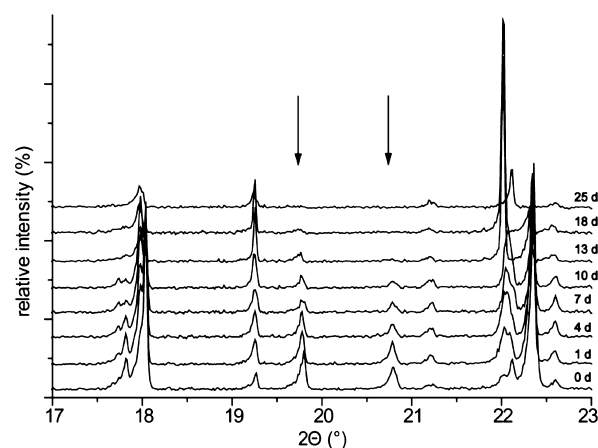


Figure 8. PXRD traces of a mixture form I and III annealed at $100 ^\circ\text{C}$ over a period of 25 days. The mixture of form I and III converts completely to form I as indicated by the disappearance of the most prominent reflections being singular to form III (marked by arrows).

Since all experiments consistently suggested that form I was not enantiotropically converted into form III at elevated temperatures, we tried to unravel the nature of the first endothermic peak observed for form I on an atomistic level applying MD simulations and solid-state NMR spectroscopy.

MD Simulations. MD simulations on the basis of empirical force fields were executed for both polymorphs as a function of temperature. Along this line, periodic simulation models, each comprising 576 benzamide molecules, were investigated at ambient pressure and over a range of temperatures. Because of the limited time-scales accessible to MD simulations, relatively high heating rates were needed to observe crystal melting within our small simulation models. However, by scanning heating rates of 0.2, 0.1, 0.05, and 0.0025 K/ps it was possible to discriminate artificially large hysteresis effects from systematic trends inherent to the different benzamide polymorphs (Figure 9).

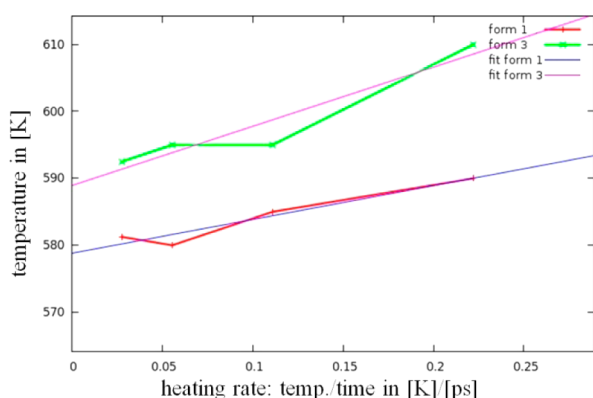


Figure 9. Melting temperature as obtained from MD simulations, including extrapolation to vanishing heating rates (T_m form I: 306 °C, T_{melt} form III: 316 °C).

Indeed, upon heating of our defect-free, single-crystalline, periodic models (exhibiting no surfaces or grain boundaries) both structures displayed melting within temperature differences of less than 10 °C, i.e., less than the error margins we anticipate for the modeling procedure. Despite the large deviation with respect to the melting temperatures as obtained from experiments (based on powder samples), our simulations are nevertheless helpful to rationalize the DSC experiments from a qualitative point of view. Indeed, both models were treated in full analogy and thus allow a relative comparison that is much more reliable than the absolute values of the melting temperatures.

While the melting mechanism of form III was observed as a conventional disorder nucleation and growth picture, we identified prenucleation events in form I that may account for the ‘shoulder’ observed from the calorimetric measurements at 123.5 °C before melting. By local breaking of the hydrogen bonded network, single benzamide molecules were observed to undergo (temporary) local large angle reorientation leading to the population of defects in the else wise single-crystalline structure. The formation of such defects requires the breaking of hydrogen dimer bonds and is hence subjected to a considerable energy barrier, which is only crossed upon heating ~70 °C below the actual melting point. Thus, we suggest the energy uptake observed from DSC experiments is related to the population of metastable defect sites which are kinetically inaccessible at lower temperature (Figures 10, S3, S4, and S5,

Supporting Information). Indeed, as much as 60–70 kJ/mol defect formation energy was observed (compare also to NMR experiments).

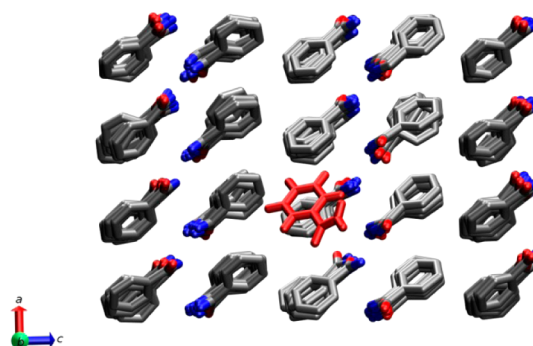


Figure 10. Defect formation at 510 K of form I (red); snapshot at 510 K.

NMR

To collaborate the simulation results and to shed further light on the origin of the endothermic event close to the melting peak of form I temperature dependent ^1H and ^{13}C line-shape analyses and ^1H spin–lattice relaxation studies were carried out for this phase. While the former technique probes slow ($10^{-7} \text{ s} \leq \tau \leq 10^{-3} \text{ s}$), large angle jumps of the benzamide molecules, spin–lattice relaxation detects relaxation processes on the order of the inverse lamor frequency. Since the MD simulations suggested the formation of mobile point defects caused by flip processes of the molecule which will effectively dampen the lattice vibrations especially relaxation measurements are promising. In this respect the large gyromagnetic ratio of protons increases the sensitivity allowing probing even small defect concentrations.

The evolution of the proton spectra during heating is shown in Figure 11. At lower temperatures broad solid-state spectra typical for rigid benzamide molecules are observed up to a temperature of 113 °C. Upon further heating a narrow line arises at 118 °C and rapidly gains intensity until the sample melts at 126 °C. Between 113 and 123 °C the full width at half maximum (FWHM) is around 1 kHz and then narrows to 400

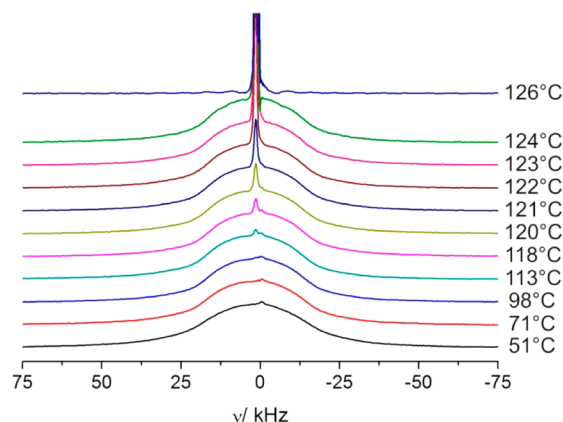


Figure 11. ^1H wide-line spectra as function of temperature. Above 113 °C a narrow line appears indicating that a part of the molecules is undergoing a nearly isotropic reorientation. The solid state part keeps its line shape until melting, while the narrow line gains in intensity.

Hz in the melt at 126 °C and above. The line-shape of the broad resonance does not change significantly over the entire temperature range ($RT - 126$ °C). Since the narrow signal appears already well below $T_m \approx 126$ °C ($\Delta = 13$ °C) partial melting seems to be an unlikely explanation at least below 120 °C. This hypothesis is supported by the significant change in the line width of the narrow resonance above 123 °C when the melting process sets in. The same effect is observed for the ^{13}C wide-line spectra as a function of temperature (Figure S6, Supporting Information). Thus a part of the benzamide molecules within form I become mobile already in the solid state.

In accordance with this observation the ^1H spin–lattice relaxation times exhibited a biexponential behavior. The fraction of the fast relaxation process (Figure 12) corresponds

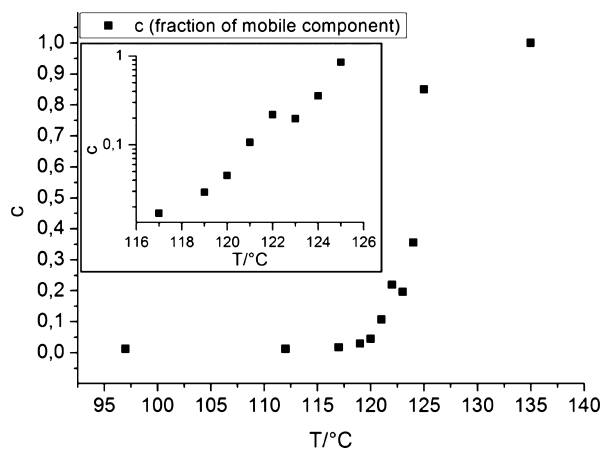


Figure 12. Fraction c of the fast relaxing component for the biexponential spin–lattice relaxation data as a function of the temperature. The inset demonstrates that the amount of the mobile phase increases rapidly with an exponential trend (compare inset).

to the intensity ratio derived from the wide-line spectra. Above 119 °C the amount of the mobile species increased rapidly. In the same temperature region the prepeak appeared in the DSC experiments of form I.

The long and short mean $\langle T_1 \rangle$ relaxation times are shown in Figure 13a. It can be clearly seen that the mean relaxation time of the solid phase $\langle T_{1l} \rangle$ decreases with increasing temperature (slow motion limit), whereas the relaxation time of the mobile part T_{1k} shows the opposite behavior (fast motion limit), becoming larger near the melting point. Consequently the molecules involved in the slow relaxation process move with a rate constant smaller than the larmor frequency while the ones participating in the fast relaxation reorient with a rate which is larger than ω_0 . The latter observation is in line with the formation of point defects in form I where the molecules are capable of slow, nearly isotropic reorientations (Figure 10). Such a behavior inevitably leads to a break-up of the molecular pairs typical for the structure of form I. This agrees with the finding of the MD simulations that the formation of the defects requires breaking of the H-bonds since these bonds would primary suppress a free molecular motion. In contrast in the melt the molecular reorientations are expected to be much faster than ω_0 .

A more detailed examination of the $\langle T_{1l} \rangle$ plot reveals two additional interesting features. The first aspect is the curve progression itself. Up to a temperature of 121 °C the decrease

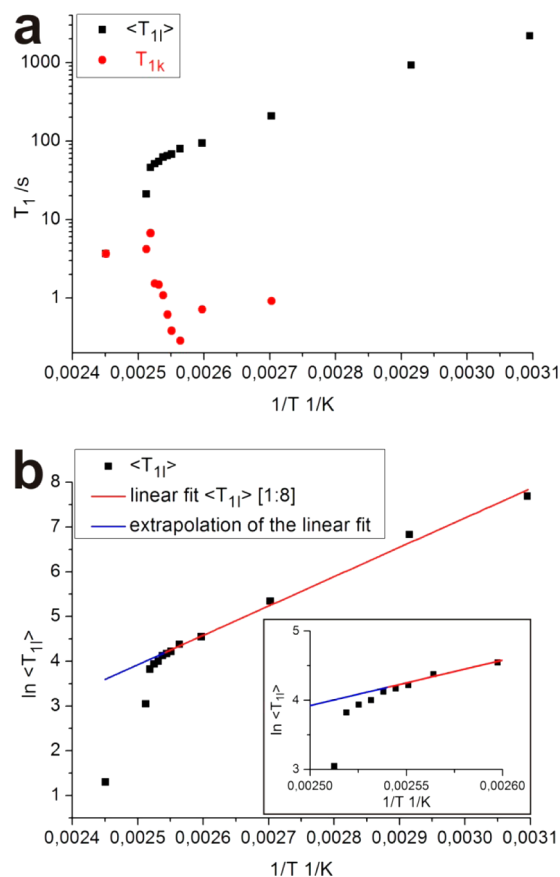


Figure 13. (a) Mean spin–lattice relaxation times $\langle T_1 \rangle$ for the fast (T_{1k}) and slow (T_{1l}) relaxation components as a function of $1/T$. (b) Plot of the mean relaxation time $\langle T_{1l} \rangle$ with a linear fit in the “low” temperature region. The slope corresponds to an activation energy of 55(3) kJ/mol. The inset closes up on the deviation of the $\langle T_{1l} \rangle$ from the linear trend (blue line as guide for the eye).

of the mean relaxation time follows a linear behavior until it drops to shorter relaxation times (Figure 13b inset). Our explanation for this unexpected drop of the relaxation time takes into account the rapidly increasing amount of defects already shown in the inset in Figure 12. Below 121 °C the percentage of the defects is low and their influence on the long $\langle T_1 \rangle$ can be neglected. From 122 °C on the defect concentration becomes high enough that the fast relaxation process seemingly reduces $\langle T_{1l} \rangle$. This is probably caused by spin-diffusion between protons in the defect region with a short T_1 and protons belonging to immobile molecules packed in the regular lattice (long T_1). The spin diffusion mediated process leads to an efficient equilibration of the relaxation times on intermediate length scales up to a few nanometers. Such an intimate mixing on the other hand is not possible assuming that partial melting only surface defects would be responsible for the narrow line below the melting point. Both processes would only affect the surface but not the bulk of the solid phase and would lead to a significant smaller T_1 reduction. This is also in line with interpreting the c component displayed in Figure 12 as a measure for the defect concentration well below the melting point.

Furthermore, in the low temperature region the time constant T_{1l} follows an Arrhenius behavior with an activation barrier of 55(3) kJ/mol (Figure 13b). Note that this value is in reasonable agreement with the defect formation energy as

observed from MD simulations. The large E_A indicates that the benzamide molecules undergo a slow large angle jump at low temperatures. Either this process is too slow to affect the temperature dependent ^1H and ^{13}C wide-line spectra (Figures 11 and S6, Supporting Information) or it does not influence the line width. In the latter case only 2D jump models remain like a 180° jump of the phenyl ring. In any case this activation barrier might be assumed as the lower boundary for the activation energy for the point defect creations and is quite close to the value extracted from the MD simulations.

CONCLUSION

We outlined optimized syntheses protocols leading to single crystalline benzamide of form I and form III and thus allowing profound thermoanalysis and its interpretation by a combination of theory and experiment. Despite the observation of an endothermic signal well below the melting point observed by DSC, form I of benzamide was confirmed to be thermodynamically stable whereas form III is metastable. As suggested by MD simulations and supported by the ^1H solid-state NMR experiments, the thermosignal is rather connected to a significant population of locally more mobile molecules in a metastable defect state which could only be observed for form I, while form III melts directly via a conventional disorder nucleation and growth mechanism. Although the formation of defects for the particular case of benzamide proved not to be related to a phase transition, the general importance of defects for solid–solid-transformations has been proposed in the literature. To the best of our knowledge, this is the first time that such defects in molecular crystals, which have been postulated to play a significant role in selective polymorph transformations via solvent-drop grinding,²⁴ could actually be proven both experimentally via DSC and solid state NMR and from MD simulations.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Additional DSC, NMR, and PXRD data and crystallographic files in CIF format for form III. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: josef.breu@uni-bayreuth.de, cnaether@ac.uni-kiel.de, juergen.senker@uni-bayreuth.de, dirk.zahn@chemie.uni-erlangen.de.

Funding

We thank the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SPP 1415) for financial support.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Karl Kempf and Prof. Rainer Schobert for measurement of the IR spectra, Clemens Prescher and Leonid Dubrovinsky for measurement of the Raman spectra.

REFERENCES

- (1) Wöhler, F.; von Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, 249–282.
- (2) Aakeröy, C. B. *Acta Crystallogr. B* **1997**, 569–586.
- (3) Biradha, K.; Su, C. Y.; Vittal, J. J. *Cryst. Growth Des.* **2011**, 4, 875–886.
- (4) Blagden, N.; Davey, R. J. *Cryst. Growth Des.* **2003**, 6, 873–885.
- (5) Desiraju, G. R. *J. Chem. Sci.* **2010**, 5, 667–675.
- (6) Blagden, N.; de Matas, M.; Gavan, P. T.; York, P. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, 7, 617–630.
- (7) Haleblia, J.; McCrone, W. J. *Pharm. Sci.* **1969**, 8, 911–929.
- (8) Hilfiker, R. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, 1st ed; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Germany: 2006.
- (9) Henck, J. O.; Griesser, U. J.; Burger, A. *Pharm. Ind.* **1997**, 2, 165–169.
- (10) Penfold, B. R.; White, J. C. B. *Acta Crystallogr.* **1959**, 2, 130–135.
- (11) David, W. I. F.; Shankland, K.; Pulham, C. R.; Blagden, N.; Davey, R. J.; Song, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 43, 7032–7035.
- (12) Thun, J.; Seyfarth, L.; Senker, J.; Dinnebier, R. E.; Breu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 35, 6729–6731.
- (13) Thun, J.; Seyfarth, L.; Butterhof, C.; Senker, J.; Dinnebier, R. E.; Breu, J. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 5, 2435–2441.
- (14) Bernstein, J.; Davey, R. J.; Henck, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 23, 3441–3461.
- (15) Kulkarni, S. A.; McGarrity, E. S.; Meekes, H.; ter Horst, J. H. *Chem. Commun.* **2012**, 41, 4983–4985.
- (16) Chaudhari, S. R.; Suryaprakash, N. *J. Mol. Struct.* **2012**, 163–168.
- (17) Thun, J.; Schoeffel, M.; Breu, J. *Mol. Simul.* **2008**, 10–15, 1359–1370.
- (18) We used the pseudopotentials C,N,O,H .pbe.rrjks.UPF from the <http://www.quantum-espresso.org> distribution.
- (19) Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 15, 1787–1799.
- (20) Giannozzi, P. et al., *J. Phys. Condens. Matter* **2009**, 21, 395502.
- (21) Benoit, D. M.; Ectors, P.; Duchstein, P.; Breu, J.; Zahn, D. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, 4–6, 274–277.
- (22) Dvinskikh, S.; Benini, G.; Senker, J.; Vogel, M.; Wiedersich, J.; Kudlik, A.; Rossler, E. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 10, 1727–1737.
- (23) Burger, A.; Ramberger, R. *Mikrochim. Acta* **1979**, 3–4, 259–271.
- (24) Trask, A. V.; Shan, N.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W.; Feng, S. H.; Tan, R. B. H.; Carpenter, K. J. *Chem. Commun.* **2005**, 7, 880–882.

Thermoanalytical Evidence of Metastable Molecular Defects in Form I of Benzamide

Christian Butterhof,[§] Thomas Martin,[§] Philipp Ectors,[#] Dirk Zahn,[#] Paul Niemietz,[‡] Jürgen Senker,[‡] Christian Näther,[†] and Josef Breu.^{§}*

[§] Inorganic Chemistry I, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany.

[#] Theoretical Chemistry/Computational Chemistry Center, University of Erlangen-Nuremberg, Nögelsbachstraße 25, 91052 Erlangen, Germany.

[†] Inorganic Chemistry, Christian-Albrechts-University Kiel, Max-Eyth-Straße 2, 24098 Kiel, Germany.

[‡] Inorganic Chemistry III, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95440 Bayreuth, Germany.

Supporting Information

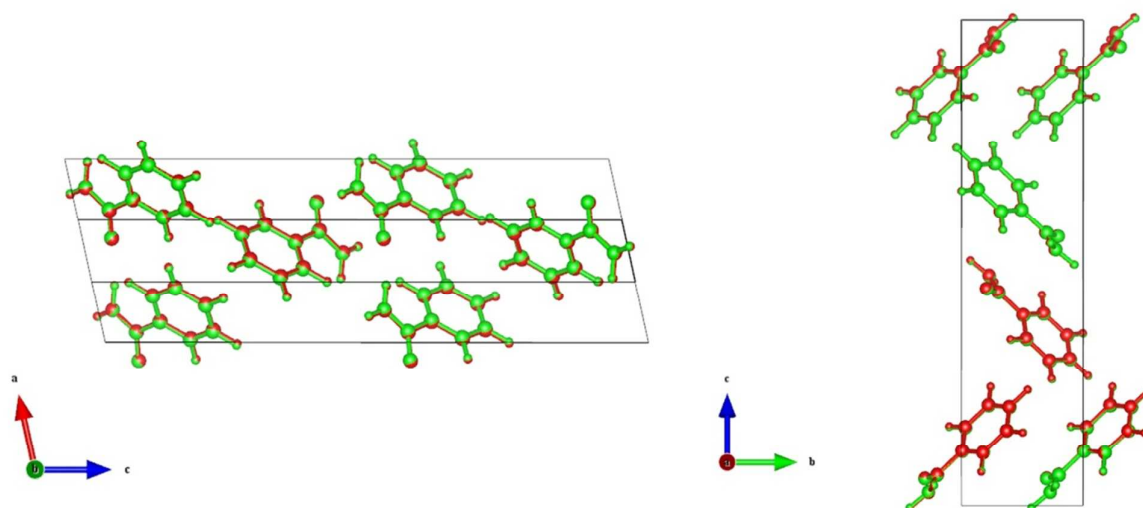
Table S1. Selected crystallographic data of the single crystal refinement of form III of benzamide.

| | |
|---|---|
| | form III |
| crystal shape | needle |
| molecular formula | C ₇ H ₇ NO |
| formula weight | 121.14 |
| temperature (K) | 173(2) |
| crystal system | monoclinic |
| space group | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (No. 14) |
| <i>a</i> (Å) | 5.0585(10) |
| <i>b</i> (Å) | 5.4614(11) |
| <i>c</i> (Å) | 22.833(5) |
| α (deg) | 90 |
| β (deg) | 103.85(3) |
| γ (deg) | 90 |
| volume (Å ³) | 612.5(2) |
| <i>Z</i> | 4 |
| calculated density (mg·m ⁻³) | 1.314 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.089 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0721 |
| GOF | 0.830 |
| reflections collected/unique | 4399/1184 |
| final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | 0.0398/0.0790 |
| <i>R</i> indices (all data) | 0.0898/0.0917 |
| largest residual/e (Å ⁻³) | 0.165 |

Table S2. Results of the DSC measurements

| | $T_o / ^\circ\text{C}$ | $\Delta H / \text{Jg}^{-1}$ |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| Form I (1. heating) ^a | 123.5 (0.2) / 125.6 (0.2) | 187.7 (0.9) |
| Form I (2 and 3. heating) ^a | 123.4 (0.2) | 186.3 (0.7) |
| Form III (1. heating) ^c | 126.1 (0.2) | 187.8 |

T_o = onset temperature; ΔH = melting/transition enthalpy; For the temperatures the maximum deviation and for the enthalpies the average error of the average value is given in parentheses. Two onset temperatures are given for those measurements where the two successive events can reasonable be separated ^a ΔH was determined from 3 different samples measured at 1, 3, 5 and 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$. ^b ΔH was determined from 3 different samples measured 1 $^\circ\text{C}/\text{min}$. For these few measurements no average error of the average value can be given.

**Figure S1.** Overlay of DFT relaxed form III structures: (left along b -axis, right along a -axis)

red: single crystal refinement, green: powder refinement.

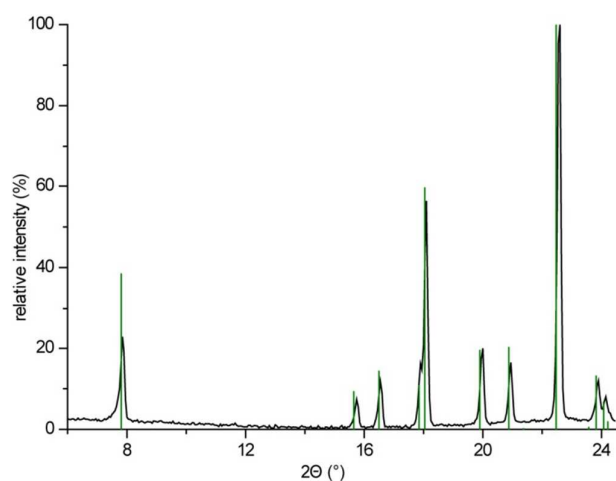


Figure S2. PXRD pattern of the sample of form III obtained by separating the needle shaped crystallites from the platelet shaped crystallites of form I. The green ticks indicate the expected positions and relative intensities.

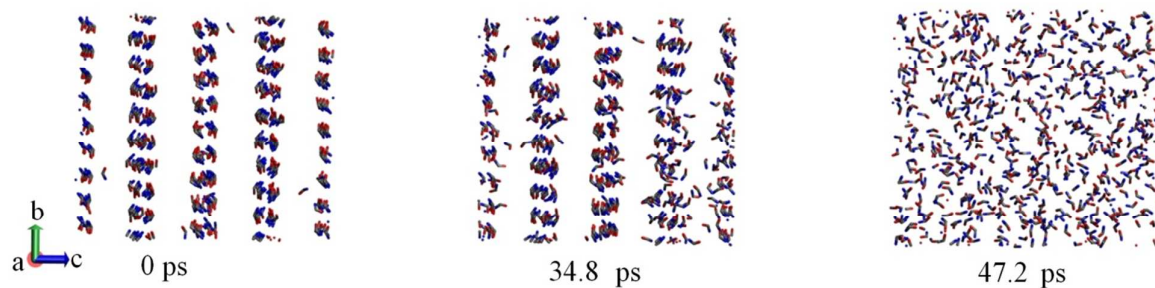


Figure S3. Trajectory snapshots: melting of form I starting at 580 K (phenyl not shown for clarity).

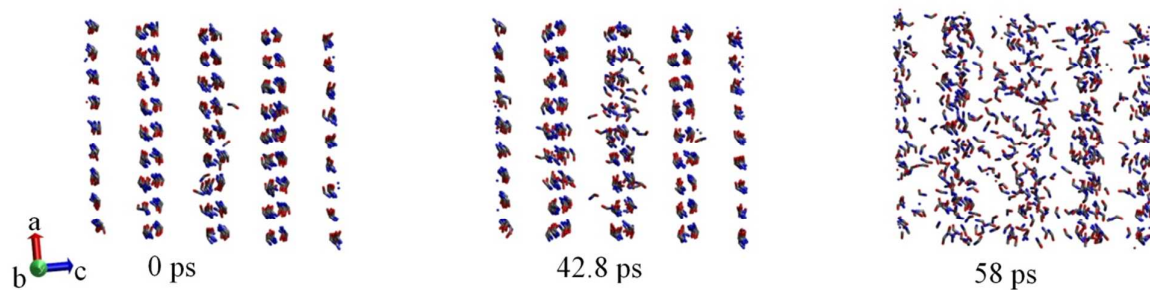


Figure S4. Trajectory snapshots: melting of form III starting at 592.5K (phenyl not shown for clarity).

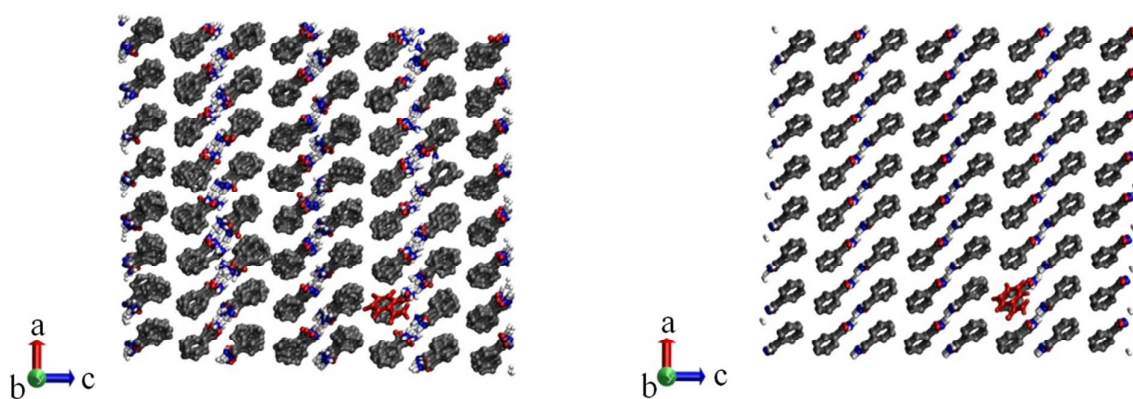


Figure S5. 0 Kelvin optimization of a defect (red) in form I.

left: snapshot at 510 K , right: optimized 0 K structure with defect.

Table S3. KWW fitting parameters for the biexponential evaluation of the ^1H relaxation time measurements (except for the temperatures $T= 51^\circ\text{C}$ and $T= 136^\circ\text{C}$ for those only a monoexponential fitting was possible) and calculated mean relaxation time $\langle T_1 \rangle$

| T in $^\circ\text{C}$ | T_{11} | T_{1k} | c parameter | b_1 parameter | a parameter | M_0 | $\langle T_{11} \rangle$ |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------|--|
| 51 | 2183 | --- | --- | 0.74074 | 0.993274 | 89394 | 2626.27 |
| 71 | 974 | --- | 0.057 | 0.92942 | 0.998 | 122693 | 927.963 |
| 98 | 206.5 | 0.90864 | 0.012 | 0.97767 | 0.9969 | 115709 | 208.538 |
| 113 | 93.0228 | 0.71466 | 0.012 | 0.97358 | 0.997342 | 112758 | 94.1185 |
| 118 | 77.4098 | 0.28571 | 0.01701 | 0.9448 | 0.997431 | 111242 | 79.4321 |
| 120 | 67.1722 | 0.38112 | 0.02918 | 0.97874 | 0.978741 | 110556 | 67.8022 |
| 121 | 64.5836 | 0.61252 | 0.04513 | 0.98013 | 0.996862 | 110018 | 64.6381 |
| 122 | 60.941 | 1.07982 | 0.10663 | 0.96707 | 0.995976 | 113413 | 61.8476 |
| 123 | 55.5748 | 1.47464 | 0.21903 | 0.92305 | 0.998 | 115653 | 54.5808 |
| 124 | 50.1861 | 1.52991 | 0.19628 | 0.95554 | 0.997865 | 115975 | 51.2186 |
| 125 | 42.8783 | 6.681 | 0.3553 | 0.89368 | 0.992467 | 141692 | 45.65 |
| 126 | 20.7831 | 4.17874 | 0.85 | 0.99531 | 0.982378 | 142878 | 21.0408 |
| 136 | 3.66392 | 3.66392 | 1 | 0.86332 | 0.977882 | 162949 | 3.66392 |

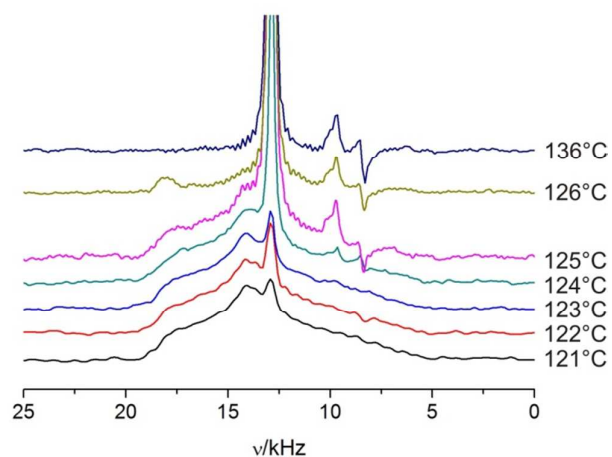


Figure S6. ^{13}C wide-line spectra as function of temperature for benzamide phase I. As already shown in the proton spectra a narrow line occurs in the spectra. This narrow line is assigned to the fast moving benzamide molecules having the metastable defects as consequence which can be seen in the DSC spectra as an endothermic peak before the melting.

Erklärung des Verfassers

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner habe ich nicht versucht, anderweitig mit oder ohne Erfolg eine Dissertation einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

Bayreuth, 4. März 2014

Christian Butterhof

